Michael-Reaktionen zur Synthese von Heterocyclen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

HERBERT SCHMELZ

aus Güstrow

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Michael-Reaktionen zur Synthese von Heterocyclen

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

HERBERT SCHMELZ

aus Güstrow

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 8. 2. 1978
Tag der mündlichen Prüfung: 8. 2. 1978
Berichterstatter: Prof. Dr. H.-H. Otto
Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Unterhalt

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. H.-H. Otto.

Für seine großzügige Unterstützung und seinen stets hilfreichen Rat möchte ich ihm an dieser Stelle herzlich danken.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Gewährung eines Stipendiums

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546807_0006

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Reaktionen von Tetralonen mit exocyclischer Doppelbindung	6
1.	Arylidentetralone	6
1.1.	Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Malonsäuredinitril	8
1.1.1.	Reaktionen der Produkte von II.1.1.	13
1.2.	Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Malonestern	17
1.3.	Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Cyanacetamid	18
1.3.1.	Reaktion der Produkte von II.1.3.	21
1.4.	Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Cyanessigestern	21
1.4.1.	Cyclisierungsversuche mit den Cyanessigesteraddukten	
2.	Hydroximethylentetralon	29
2.1.	Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Malonsäuredinitril	32
2.2.	Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Malonestern	39
2.3.	Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Cyanacetamid	39

Seite

2.4. Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Cyanessigestern 42

3. Umsetzungen von Methylentetralon mit CH-aciden Verbindungen 50

III. Pyrazolone mit exocyclischer Doppelbindung 53

1. Arylidenpyrazolone 54

1.1. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Malonsäuredinitril 54

1.2. Umsetzungen von 4-Arylidenpyrazolonen mit Malonestern 57

1.2.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.2. 60

1.3. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanacetamid 60

1.3.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.3. 62

1.4. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanessigestern 63

1.4.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.4. 66

1.4.2. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanessigester in Gegenwart von Ammoniumacetat 68

1.5. Pharmakologische Tests 71

2. Reaktionen weiterer 4-Methylensubstituierter Pyrazol-5-one 72

Seite

2.1. Umsetzungen von 4-Dimethylaminomethylen-pyrazol-5-on 46a mit Malonsäuredinitril 74

2.1.1. Cyclisierungsreaktionen der Produkte aus III.2.1. 78

2.2. Umsetzungen von 46a mit Cyanacetamid 84

2.3. Umsetzungen von 46a mit Cyanessigsäure-ethylester 85

2.4. Spektrendiskussion der in III.2. dargestellten Verbindungen 90

2.5. Umsetzungen von 46b und 46c mit CH-aciden Verbindungen 92

2.6. Pharmakologische Tests 93

IV. Reaktionen weiterer α,ß-ungesättigter Verbindungen 94

1. Reaktionen von Rhodanin- und Indandion-derivaten 94

2. Umsetzungen von Zimtsäurederivaten mit CH-aciden Verbindungen 99

2.1. Reaktionen von Zimtsäuremethylester mit CH-aciden Verbindungen 99

2.2. Reaktionen von Zimtsäureamid mit CH-aciden Verbindungen 100

2.3. Reaktionen von Benzylidenmalonester mit CH-aciden Verbindungen 103

2.4. Reaktionen von Arylidencyanessigestern mit CH-aciden Verbindungen 106

V. Zusammenfassung

Experimenteller Teil

Seite

3-Cyano-5,6-dihydro-2-ethoxi-4-phenyl-benzo[h]chinolin 8a 116

3-Cyano-5,6-dihydro-2-ethoxi-4-(4-methoxiphenyl)-benzo[h]chinolin 8b 117

3-Cyano-5,6-dihydro-2-methoxi-4-phenyl-benzo[h]chinolin 8c 117

3-Cyano-5,6-dihydro-2-methoxi-4-(4-methoxiphenyl)-benzo[h]chinolin 8d 118

2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-phenyl-4H-naphtho[1,2-b]pyran 7a 119

2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-(4-methoxiphenyl)-4H-naphtho[1,2-b]pyran 7b 120

5,6-Dihydro-10-methyl-7-phenyl-9H-naphtho[1,2-b]-4H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-8-on 9a 120

5,6-Dihydro-10-methyl-7-(4-methoxiphenyl)-9H-naphtho[1,2-b]-4H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-8-on 121

3-Cyano-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on 11a 122

3-Cyano-4-(4-methoxiphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on 11b 123

5,6-Dihydro-3-cyano-4-phenyl-benzo[h]chinolin-2-on 12a 124

5,6-Dihydro-3-cyano-4-(4-methoxiphenyl)-benzo[h]chinolin-2-on 12b 125

2(2-Cyano-2-methoxicarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon 13a 126

2(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon 13b 127

Seite

5,6-Dihydro-3-cyano-4-phenyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 15 127

5,6-Dihydro-10-methyl-7-phenyl-naphtho[1,2-g]-4H-pyrano[2,3-d]1,3-oxazin 17 128

3(1-Amino-2,2-dicyano-ethenyl)5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 22 129

2(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-1-tetralon 23 131

3-Cyano-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 20 132

3(1-Amino-2-cyano-2-methoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28a 133

3(1-Amino-2-cyano-2-ethoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28b 134

5,6-Dihydro-3-methoxicarbonyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 30a 134

5,6-Dihydro-3-ethoxicarbonyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 30b 136

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2,2-dicyanopropan 33a 137

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2-carboxamido-2-cyanopropan 33b 138

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2-cyano-2-methoxicarbonyl-propan 33c 138

4(2,2-Dicyano-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 35a 139

4(2,2-Dicyano-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 35b 140

4(2,2-Methoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 37a 141

Seite

4(2,2-Methoxicarbonyl-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 37b 142

4(2,2-Ethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 37c 142

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-phenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 38a 143

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 38b 144

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 38c 145

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-nitrophenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 38d 146

3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 40a 147

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methylphenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 40b 148

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methoxiphenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 40c 149

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-nitrophenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 40d 149

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-phenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 41a 150

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 41b 151

3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-oxazino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 43a 152

Seite

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methylphenyl-oxazino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 43b 153

3,5-Dicyano-2,6-dihydroxi-4-p-chlorphenylpyridin, NH_4^+ 45 154

Koaleszenzmessungen an 4-Dimethylaminomethylen-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 46a 155

5-Chlor-4(2,2-dicyanoethenyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol 48 156

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-5-ethoxi-3-methyl-1-phenylpyrazol 49 157

5-Carboxamido-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano [2,3-c] pyrazol 158

5-Cyano-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano [2,3-c] pyrazol 52 159

5-Ethoxicarbonyl-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano [2,3-c] pyrazol 51 160

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol, Natrium Salz 55 162

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 55a 163

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol, Natrium Salz 56 164

4(2-Carboxamido-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 57 165

2-Amino-3,5-dicyano-6-methoxi-4-p-methoxiphenyl-pyridin 63 166

3-Cyano-4-phenyl-piperidin-2,6-dion 64 167

Seite

6-Amino-5-cyano-3,4-dihydro-4-phenyl-2-pyridon 68 168

3-Cyano-5-ethoxicarbonyl-4-phenyl-piperidin-2,6-dion 69 169

6-Amino-3,5-dicyano-2-dicyanomethyliden-4-phenyl-1,2-dihydropyridin 70 170

3,5-Dicyano-6-ethoxi-4-phenyl-pyridin-2-on 74a 171

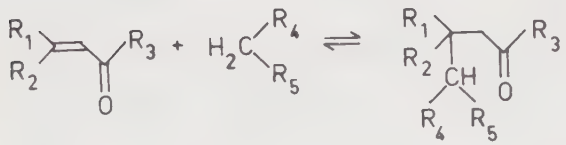
3,5-Dicyano-6-methoxi-4-p-methoxiphenyl-pyridin-2-on 74b 172

Literaturverzeichnis 173

Theoretischer Teil

I. Einleitung

Die von L. Claisen [1] entdeckte und von A. Michael [2] zuerst eingehend untersuchte Additionsreaktion von CH-aciden Verbindungen an aktivierte α,ß-ungesättigte Komponenten ist eine unter basischer Katalyse verlaufende Gleichgewichtsreaktion. Man bezeichnet sie allgemein als Michael-Addition.



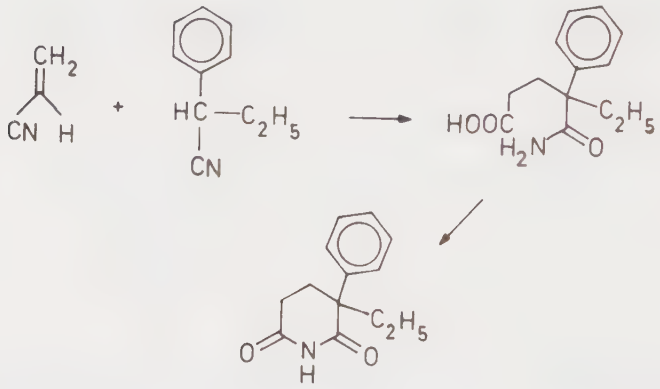
a b c

Die Komponente a bezeichnet man zweckmäßig als Akzeptor, die Komponente b als Addend und das Reaktionsprodukt c als Addukt. Die Reaktionsbereitschaft der Komponenten ist u.a. abhängig

1. von der CH-Acidität des Addenden und
2. von der Reaktionsfähigkeit (Polarisierbarkeit) der Doppelbindung des Akzeptors.

Die Michaeladdition hat zur Verlängerung einer Kohlenstoffkette um mehrere C Atome große präparative Bedeutung erlangt und ist in Bezug auf diese Anwendung sehr gut untersucht worden [3]. Besonders interessant sind jene Reaktionen, bei denen im Anschluß an die Addition Cyclisierung eintritt. Beispielsweise wird so aus 2-Phenyl-butyronitril und Acrylnitril α-Ethyl-α-phenyl-glutarsäuremonoamid hergestellt. Dieses

kann zum 3-Ethyl-3-phenylpiperidin-2,6-dion 1 cyclisieren, das neben anderen Vertretern dieser Verbindungsklasse wegen seiner hypnotischen Wirkung als Glutethimid (Doriden ^{R}) pharmazeutische Verwendung findet [4]. Eine Variante der Michaeladdition,

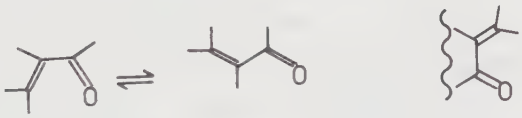


1

die Robinson-Annellierung [5], ist zum Aufbau carbocyclischer Systeme in der Steroidchemie sehr wichtig geworden.

Zur Stereochemie der Michaeladdition gibt es bisher nur wenige Untersuchungen. Bei der Addition unsymmetrisch substituierter Methylenverbindungen ($R^4 \neq R^5$) an α,β-ungesättigte Komponenten sollten Diastereomere entstehen. Becker et al. [6] konnten bei diesbezüglichen Untersuchungen verschiedener Addukte an Methylvinylketon nachweisen, daß bei Basenkatalyse in diesem Fall die Addition vollkommen stereoselektiv verläuft. Weitere Erkenntnisse im Hinblick auf sterische Gesichtspunkte wurden bei Reaktionen mit doppelt α,β-ungesättigten Verbindungen gewonnen [7].

Bei offenkettigen α,β-ungesättigten Verbindungen sollte auf Grund der Flexibilität des Systems durch Rotation um die C-C Bindung eine Isomerisierung s-cis $\rightleftharpoons$ s-trans stattfinden können, während diese Möglichkeit bei ringförmigen Carbonylverbindungen mit exocyclischer Doppelbindung nicht besteht. Wegen der sterischen Fixierung ist dort die konformative Beweglichkeit aufgehoben, und es kann lediglich die s-cis Konformation vorliegen.



s-cis s-trans fixiert

Additionen an offenkettige, α,β-ungesättigte Systeme sind in großer Anzahl durchgeführt worden, wohingegen es nur wenige Beispiele für Reaktionen von cyclischen, s-cis fixierten Verbindungen mit CH-aciden Komponenten gibt. Bei diesen Reaktionen wurde unter anderem gefunden, daß die Addukte unter Einbeziehung der Carbonylgruppe zu cyclischen Verbindungen weiterreagieren [8-11]. Diese stellen zum Teil neuartige Sechsringsysteme dar. Somit eröffnet die s-cis Fixierung neue Synthesemöglichkeiten für Heterocyclen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Teilbeitrag auf diesem Gebiet der Heterocyclensynthese leisten, d.h., es sollen Michaeladditionen an fixierte Systeme untersucht werden, denen auch einige Reaktionen von flexiblen, offenkettigen Verbindungen gegenübergestellt werden. Es wird von Interesse sein,

ob und inwieweit Faktoren wie Ringgröße, Heteroatome im Ring, sowie unterschiedliche Substitution am exocyclischen Kohlenstoff, Addition und Ringschluß beeinflussen. Deshalb werden sowohl sechs- als auch fünfgliedrige carbo- und heterocyclische Carbonylverbindungen eingesetzt, die in α-Stellung zur Carbonylgruppe unterschiedlich substituiert sind.

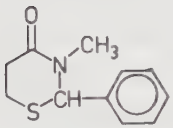
Die Auswahl der Modellsubstanzen erfolgte unter Berücksichtigung pharmakologischer Gesichtspunkte. Es sollen vor allem solche Verbindungen untersucht werden, deren Grundgerüst bereits Bestandteil wertvoller Arzneimittel ist.

So wurde als sechsgliedriges Ringsystem zunächst 3-Methyl-2-phenyl-4-metathiazanon (2) ausgewählt, das erstmals von Surrey et al. [12] dargestellt wurde und muskelrelaxierende Wirkung zeigt. Das Sulfonderivat dieser Verbindung findet als Trancopal ® 2a eine breite Anwendung [13].

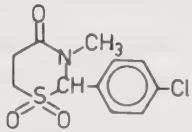
Versuche, eine exocyclische Doppelbindung in 2 einzuführen, scheiterten jedoch, weshalb stattdessen α-Tetralon eingesetzt wird, das problemlos in Methylidentetralone übergeführt werden kann.

Als Fünfringsystem sollen neben mehreren Rhodanin- und Indandionderivaten vor allem Reaktionen mit substituierten 4-Methyliden-5-pyrazolonen 4 untersucht werden. Die pharmakologische Bedeutung von Pyrazolonderivaten ist seit langem bekannt. So wurde bereits 1885 das Antipyrin ® wegen seiner analgetischen und antipyretischen Wirkung in die Therapie eingeführt. Weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse finden auch heute noch als Analgetica häufige Verwendung.

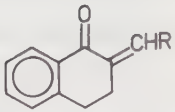
Als Vertreter offenkettiger α,β-ungesättigter Verbindungen soll das Reaktionsverhalten von Zimtsäurederivaten 5 untersucht werden.



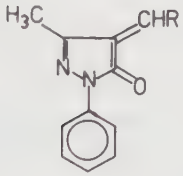
2



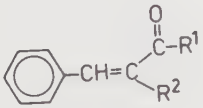
2a



3



4



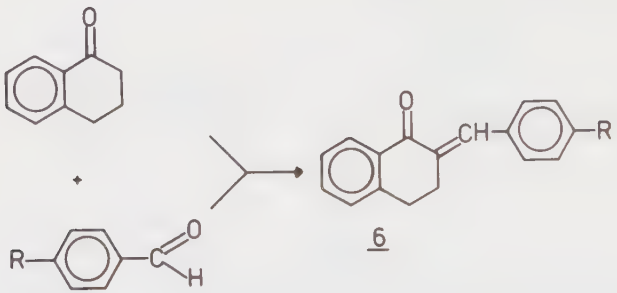
5

Für den Ablauf der Reaktion ist jedoch nicht allein die Reaktionsfähigkeit des Akzeptors verantwortlich, vielmehr ist auch die Struktur der CH-aciden Komponente von entscheidender Bedeutung. Zum einen ist die Bereitschaft zur Addition u.a. abhängig von der CH-Acidität, und zum anderen beeinflussen die Substituenten an der Methylengruppe (R^4, R^5) die zu erwartenden Ringschlußreaktionen. Deshalb boten sich neben symmetrisch (Malonsäuredinitril, Malonester) auch unsymmetrisch substituierte (Cyanessigester, Cyanacetamid) Methylenverbindungen an, die wegen ihrer unterschiedlichen funktionellen Gruppen zwei Möglichkeiten der Cyclisierung besitzen sollten.

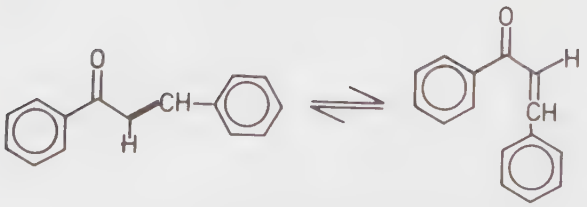
II. Reaktionen von Tetralonen mit exocyclischer Doppelbindung

II.1. Arylidentetralone

Arylidentetralone 6 sind durch alkalikatalysierte Reaktion von Tetralon mit substituierten Benzaldehyden leicht zugänglich [14]. Sie sollten auf Grund ihrer Struktur als α,ß-ungesättigte Ketone am exocyclischen Kohlenstoff leicht nucleophil angreifbar sein. Im Gegensatz zu Benzalacetophenon, bei



6

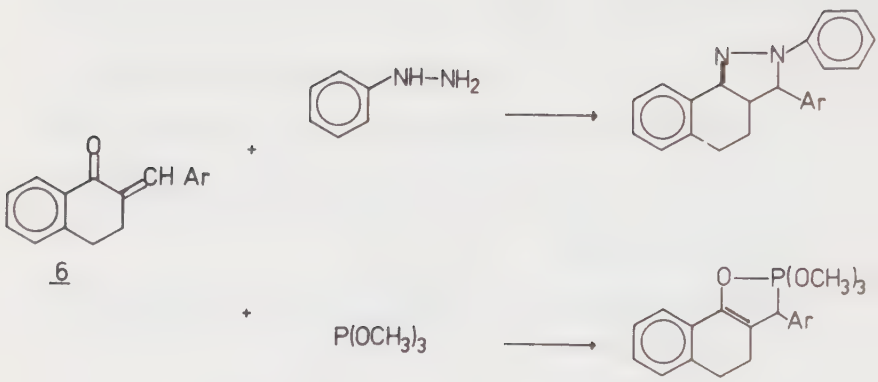


dem als offenkettigem, flexiblem System Rotation um die C-2/C-3-Bindung stattfinden kann, ist dies bei Arylidentetralon wegen der Einfügung der C-2/C-3-Bindung in das Ringsystem nicht möglich. Reaktionen von Benzalacetophenon mit CH-aciden Verbindungen sind durch die Arbeiten von Kohler [15-17] seit

langem bekannt und führten in Gegenwart katalytischer Mengen Base zu den entsprechenden Michaeladdukten, die sich sowohl unter Säure- als auch unter starker Basenkatalyse zu verschiedenen Heterocyclen cyclisieren ließen. Es soll nun hier untersucht werden, ob sich Arylidentetralone analog verhalten oder ob sich auf Grund der s-cis Fixierung Unterschiede im Reaktionsverhalten ergeben.

^{1}H-NMR-spektroskopische Betrachtungen der Arylidentetralone zeigen am Auftreten nur eines Signals für das Proton am exocyclischen Kohlenstoff, daß bei deren Synthese lediglich eines der beiden möglichen Diastereomeren entsteht. Aus räumlichen Gründen scheint die E-Konfiguration wahrscheinlicher zu sein. Dies soll jedoch nicht genauer untersucht werden, da die Frage nach den sterischen Verhältnissen an der exocyclischen Doppelbindung in diesem Falle von geringem Interesse ist. Nach erfolgter Addition herrscht "freie" Drehbarkeit um die ehemalige C=C-Bindung; somit sollte ein eventueller intramolekularer Angriff des Adduktes an der Carbonylgruppe weitgehend unabhängig von den vorherigen sterischen Gegebenheiten sein.

Reaktionen von 6 mit Nucleophilen wie Phenylhydrazin und Phosphorigsäuretrimethylester sind bereits beschrieben worden [18,19] und führten zu Cyclisierungsprodukten.



Nicht untersucht wurden hingegen bisher Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen.

II.1.1. Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Malonsäuredinitril

Setzt man Arylidentetralone 6 mit Malonsäuredinitril in Ethanol bei Siedetemperatur in Gegenwart katalytischer Mengen Natrium um, so erhält man einheitliche farblose Produkte, deren Spektren die Struktur der nach Kohler (s.S. 6) zu erwartenden Addukte jedoch ausschließen.

So findet man in den IR-Spektren eine für konjugierte Nitrile charakteristische Schwingung bei ca. 2210 cm^{-1}, während Carbonylabsorptionen fehlen.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 8b zeigt ein Multiplett von 8,2 - 8,4 ppm für ein und ein weiteres Multiplett von 6,9 - 7,4 ppm für sieben aromatische Protonen. Auf eine Ethylgruppe weisen zwei Protonen als Quartett bei 4,60 ppm (J = 8 Hz) und drei Protonen als Triplett bei 1,48 ppm (J = 8 Hz) hin. Bei 3,87 ppm kommen die Protonen der Methoxylgruppe am Aromaten zur Resonanz, während die vier aliphatischen Protonen des Tetralonringes als wenig aufgelöstes Multiplett bei 2,7 ppm erscheinen. Das für die Michaeladdukte zu erwartende AB System ist nicht vorhanden. Der Grund für die Tieffeldverschiebung des dem Stickstoff benachbarten aromatischen Protons des Tetralonringes dürfte in der entschirmenden Wirkung des Stickstoffs auf dieses Proton liegen.

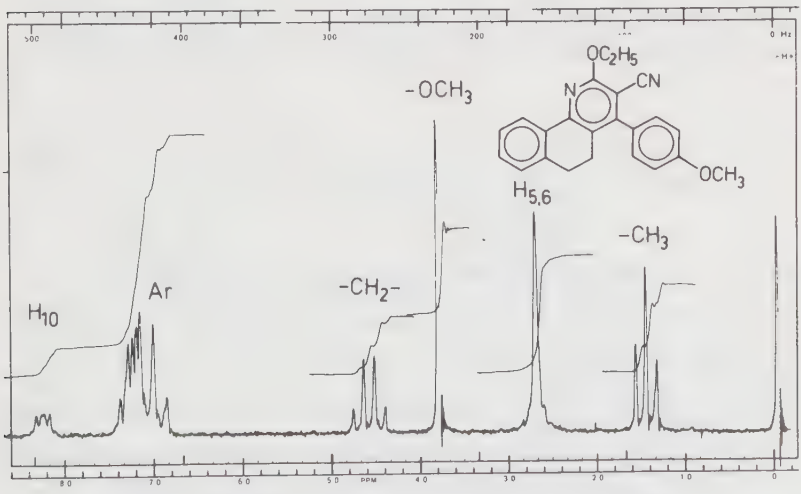
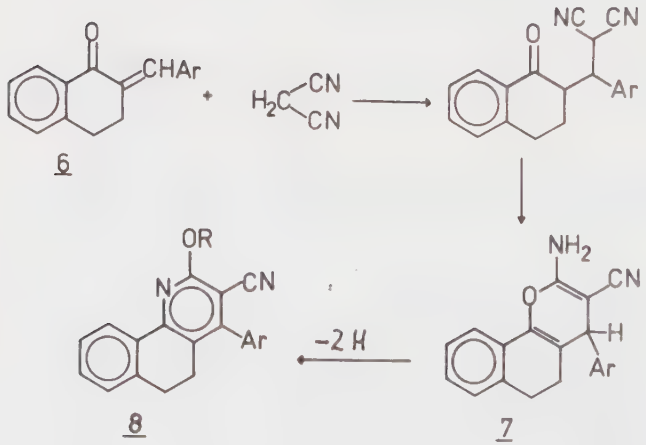


Abb. 1 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3-Cyano-5,6-dihydro-2-ethoxi-4-(4-methoxiphenyl)-benzo[h]chinolin 8b in $CDCl_3$

Führt man die Reaktion in Methanol statt in Ethanol durch, so erhält man ähnliche Verbindungen, deren ^{1}H-NMR-Spektren anstelle des Quartetts und des Tripletts für die Ethylgruppe ein Singulett bei ca. 4,1 ppm aufweisen, also auf das Vorhandensein einer weiteren Methoxylgruppe hindeuten. Dies macht deutlich, daß eine Reaktion mit dem als Lösungsmittel dienenden Ethanol bzw. Methanol stattgefunden hat.

Zusammen mit den Elementaranalysen sprechen diese Daten für Struktur 8.



	R	Ar
a	C_2H_5	C_6H_5
b	C_2H_5	p-CH_3O-C_6H_4
c	CH_3	C_6H_5
d	CH_3	p-CH_3O C_6H_4

Um den Reaktionsweg aufzuklären, wurde versucht, durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen Zwischenprodukte zu isolieren. Dazu wurde die Reaktion in Methanol bzw. Ethanol bei Raumtemperatur mit wäßrigem NaOH als Katalysator durchgeführt. Nach mehrstündiger Reaktionszeit hatten sich nahezu quantitativ, farblose Kristalle abgeschieden. Die Elementaranalyse ergab, daß es sich um eine 1:1-Verbindung handelte.

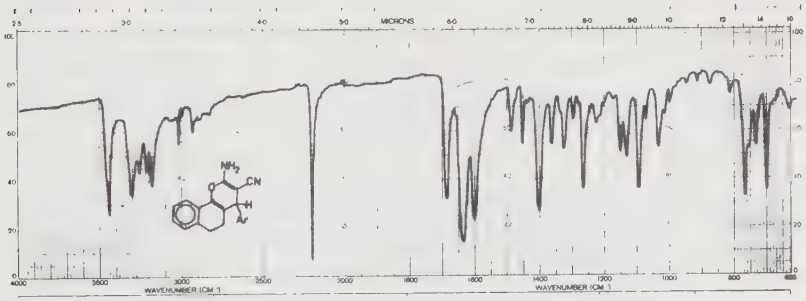


Abb. 2 : IR-Spektrum von 2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-phenyl-4H-naphtho[1,2-b]pyran 7a in KBr

Das IR-Spektrum von 7a zeigt im Bereich zwischen 3440 cm^{-1} und 3180 cm^{-1} die für Aminogruppen charakteristischen Banden und bei 2200 cm^{-1} eine sehr intensive Nitrilschwingung. Drei Banden bei 1685 cm^{-1}, 1635 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} deuten auf die NH_2-Deformationsschwingung sowie C=C-Doppelbindungen hin.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet sich neben dem breiten Multiplett zwischen 1,8 ppm und 2,9 ppm für vier aliphatische Protonen ein scharfes Singulett bei 4,05 ppm für ein einzelnes Proton.

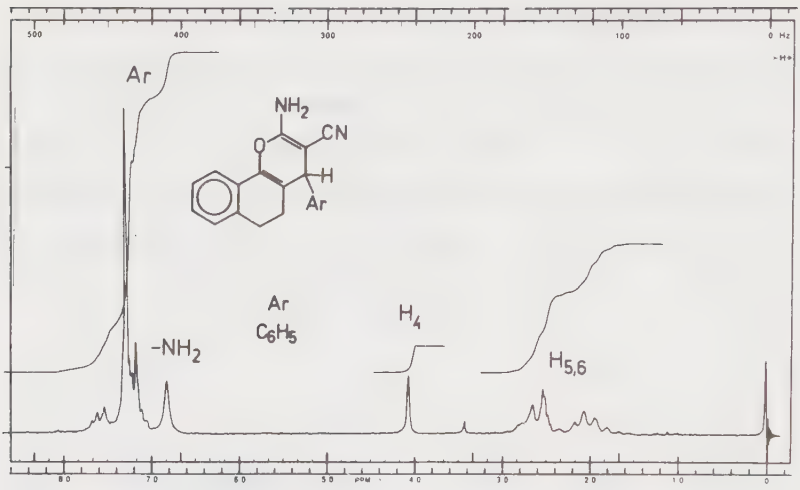


Abb. 3 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-phenyl-4H-naphtho[1,2-b]pyran 7a in D_6-DMSO

Die Intensität des verbreiterten Singuletts bei 6,82 ppm verringert sich auf Zugabe von D_2O. Dieses Signal ist den Protonen der Aminogruppe zuzuordnen, während die aromatischen Protonen als Multiplett zwischen 7,0 ppm und 7,7 ppm zur Resonanz kommen.

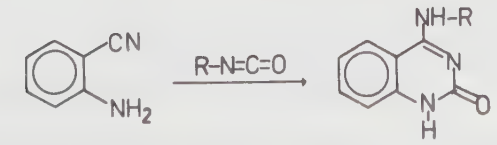
Mit Hilfe dieser Untersuchungen konnte das Produkt als 4H-Pyranderivat 7 identifiziert werden. Es läßt sich durch Alkoholatbehandlung glatt in 8 umlagern, wobei in Abhängigkeit vom Lösungsmittel entweder 8a,b oder 8c,d entsteht. Damit konnte gezeigt werden, daß 8 nicht über den Iminoester gebildet wird, vielmehr erfolgen ein nucleophiler Angriff der möglicherweise enolisierten Carbonylgruppe an einer Nitril-

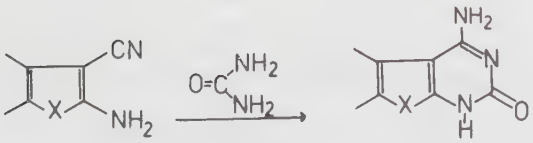
gruppe des Additionsproduktes und Bildung des 4H-Pyranderivates 7.

Versuche, das Michaeladdukt zu isolieren, scheiterten, da bei Variation der Reaktionsbedingungen entweder 7 entstand (Benzol, Triton B ^{R}) oder aber keine Umsetzung zu erreichen war (Raumtemperatur, kein Basenzusatz).

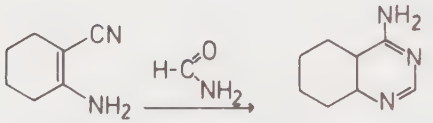
II.1.1.1. Reaktionen der Produkte von II.1.1.

Enaminonitrile besitzen sowohl an der Amino- als auch an der Nitrilgruppierung verschiedene Reaktionsmöglichkeiten. Als Beispiel seien hier Reaktionen mit Harnstoff, Amiden und Isothio- bzw. Isocyanaten genannt. Umsetzungen aromatischer Enaminonitrile mit diesen Substanzen sind an einer Vielzahl von Beispielen beschrieben und führten unter Einbeziehung von Amino- und Nitrilgruppe zu heterocyclischen Verbindungen [20].





Auch über Reaktionen einiger Verbindungen dieses Strukturtyps, die eine isolierte Doppelbindung besitzen, wie z.B. 2-Aminocyclohexencarbonitril, wird berichtet [20]. Sie zeigen analoges Reaktionsverhalten.



Enaminonitrile mit 4H-Pyranstruktur sind erst seit kurzer Zeit bekannt [7,10,11] und wurden in Bezug auf die Reaktivität der Enaminonitrilgruppierung bisher noch nicht untersucht. Obwohl derartige Untersuchungen nicht Ziel dieser Arbeit sind, lag es nahe, einige Umsetzungen durchzuführen. Dabei führte die Reaktion von 7 mit Harnstoff, Formamid und Isocyanat nicht zum gewünschten Erfolg. Vielmehr konnte in allen Fällen lediglich die Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden. Offensichtlich führt der Sauerstoff im 4H-Pyranring zu einer Desaktivierung der Enaminonitrilgruppierung, so daß Reaktionen wie sie mit aromatischen bzw. isolierten Enaminonitrilen möglich sind, zumindest unter gleichen Reaktionsbedingungen, nicht ablaufen.

Dagegen gelingt die Umsetzung von 7 mit Acetanhydrid. Auf Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu einer Lösung von 7 in Acetanhydrid färbt sich die zunächst schwach gelbe Lösung in der Siedehitze über dunkelrot fast schwarz. Beim Abkühlen fallen farblose Kristalle aus.

Im IR-Spektrum von 9a weist eine breite mehrfach aufgespaltene Bande zwischen 3200 cm^{-1} und 2500 cm^{-1} sowohl auf NH- als auch auf CH-Valenzschwingungen hin. Die drei Banden bei 1685 cm^{-1}, 1640 cm^{-1} und 1605 cm^{-1} können der Carbonylschwingung eines Säureamids, einer C=N- sowie einer C=C-Doppelbindung zugeordnet werden.

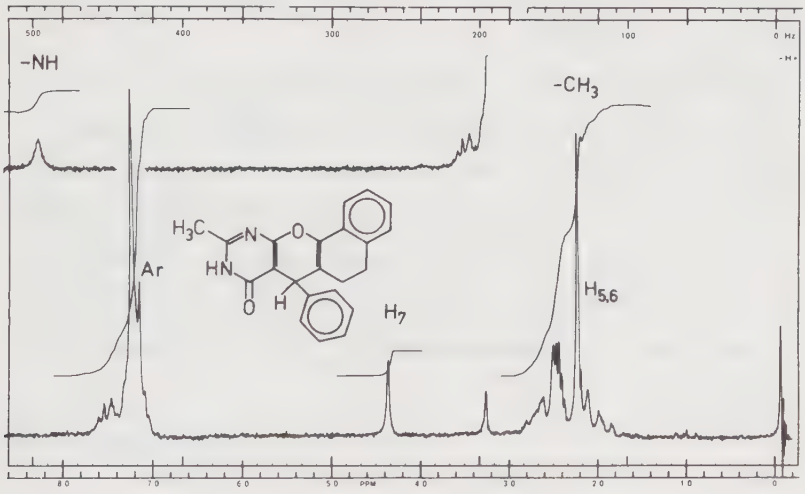
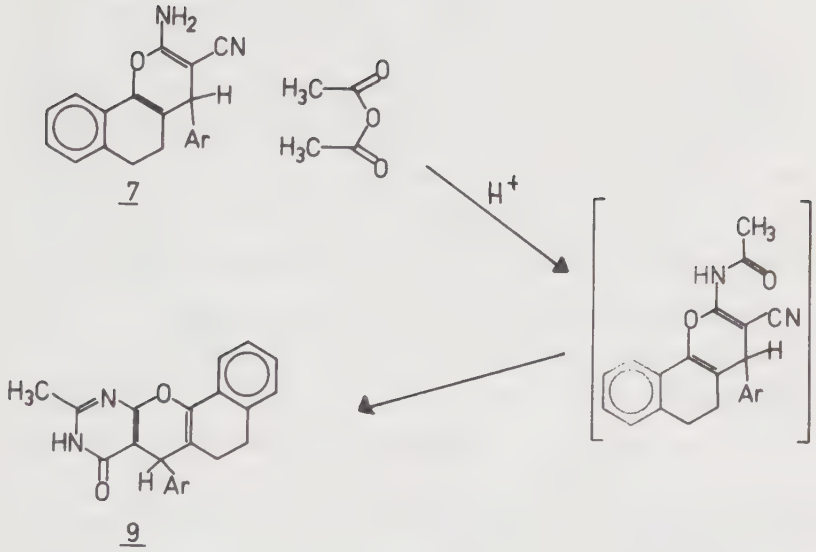


Abb. 4 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 5,6-Dihydro-10-methyl-7-phenyl-9H-naphtho[1,2-b]-4H-pyrano [2,3-d] pyrimidin-8-on 9a in D_6-DMSO

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) werden neun aromatische Protonen als Multiplett zwischen 7,1 ppm und 7,8 ppm und ein Proton (-NH) bei 12,30 ppm als Singulett registriert. Ein scharfes Signal bei 4,43 ppm charakterisiert ein einzelnes Proton und zeigt, daß der 4H-Pyranring erhalten geblieben ist. Im Bereich zwischen 1,9 ppm und 2,9 ppm erscheint neben

den Signalen für vier aliphatische Protonen des Tetralonringes ein weiteres scharfes Signal bei 2,32 ppm, das den Protonen einer Methylgruppe zugeordnet werden kann. Eine Integrierung dieses Bereiches liefert keinen Aufschluß über die Anzahl der hier in Resonanz tretenden Protonen, da auch der Lösungsmittelpeak hier auftritt. Die Aufnahme des Spektrums in Trifluoressigsäure zeigt jedoch die erwartete Intensität von sieben Protonen.

Die Spektren zeigen, daß nicht das zunächst zu erwartende N-Acetylprodukt entstanden ist, sondern, daß dieses unter Verseifung des Nitrils zum Carboxamid und Ringschluß zu dem kondensierten Pyrimidonderivat 9 weiterreagierte. Das Ergebnis dieser Reaktion steht im Einklang mit Untersuchungen von Bogert [21], der solche Cyclisierungsreaktionen erstmals bei der Umsetzung von 2-Aminobenzonitril mit Acetanhydrid beobachtete.



7 9

	Ar
a	C_6H_5
b	p-CH_3O-C_6H_4

Auf Umsetzungen von 7 mit anderen Agentien wurde verzichtet, jedoch sollte die Enaminonitrilgruppierung noch weitere Reaktionen ermöglichen.

II.1.2. Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Malonestern

Trotz verschiedenster Reaktionsbedingungen und Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren gelang es mir nicht, 6 mit Malonestern zur Reaktion zu bringen.

II.1.3. Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Cyanacetamid

Bei der basenkatalysierten Reaktion von 6 mit äquimolaren Mengen Cyanacetamid kann man verschiedene Reaktionsprodukte erwarten. Neben dem Additionsprodukt 10 sind dabei mindestens zwei Folgeprodukte in Betracht zu ziehen: das Dihydropyridon 11, das sich durch Cyclisierung unter Beteiligung der Carboxamidgruppe bilden könnte [22,23], und das 4H-Pyran, entstanden durch Cyclisierung über die Nitrilgruppe analog 7.

Bei der durch Alkoholat katalysierten Reaktion, die bei Raumtemperatur durchgeführt wird, lassen sich hellgelbe Kristalle isolieren, deren IR-Spektren zunächst auf das Entstehen des Adduktes 10 hinweisen, da eine für nicht konjugiertes Nitril charakteristische Bande bei ca. 2250 cm^{-1} auftritt. Eine Schwingung in diesem Bereich ist aber ebenfalls vereinbar mit Struktur 11.

Das IR-Spektrum vermag zwischen den beiden Strukturen 10 und 11 nicht eindeutig zu unterscheiden. So sind die auftretenden NH-, -CN- und C=O-Schwingungen für beide Verbindungen zu erwarten. Das im ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) mit den Zentren bei 4,88 ppm und 3,86 ppm und einer Kopplungskonstanten von J_{AB} = 7 Hz auftretende AB System ist ebenfalls mit beiden Strukturen 10 und 11 vereinbar, wenn man davon ausgeht, daß 10 in DMSO bevorzugt in der Enolform 10B vorliegt. Darüberhinaus zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum ein Multiplett zwischen 7,1 ppm und 7,6 ppm für neun aromatische und ein weiteres Multiplett zwischen 2,0 ppm und 2,8 ppm für vier aliphati-

sche Protonen. Ein weiteres Proton wird als Singulett bei 10,18 ppm registriert. Dieses Signal verschwindet auf Zugabe von D_2O.

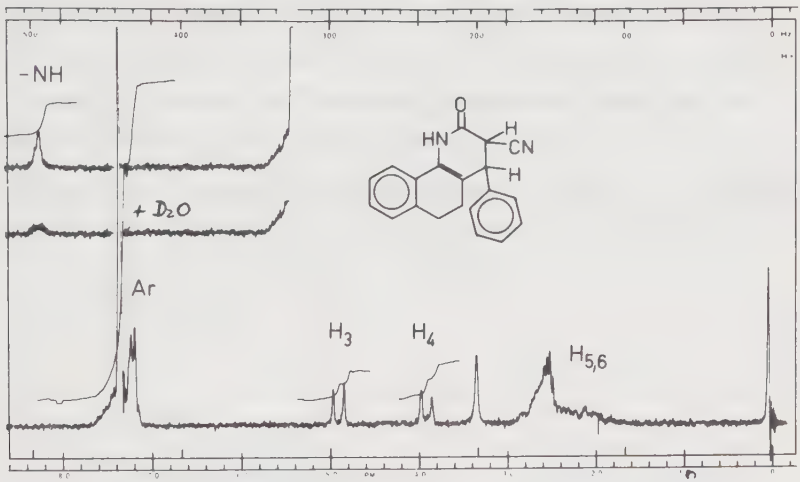
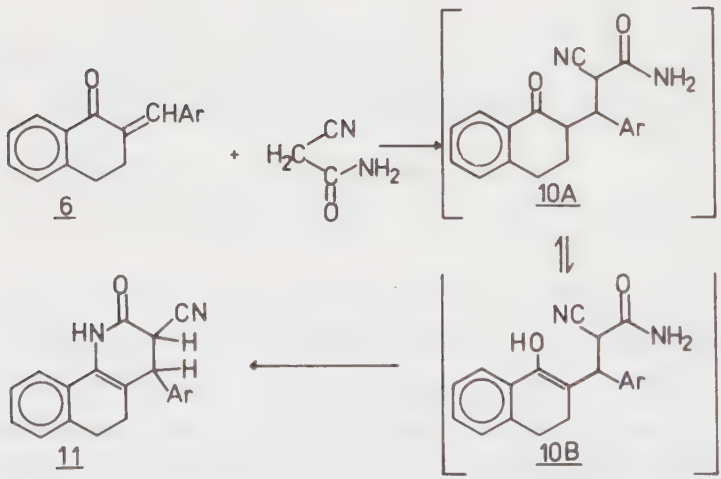


Abb. 5 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3-Cyano-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on 11a in D_6-DMSO

Ein eindeutiger Strukturbeweis gelingt mit Hilfe der Elementaranalyse und des Massenspektrums. Die Analyse ergibt eine Summenformel von $(C_{20}H_{16}N_2O)_n$, und das Massenspektrum zeigt M^+ bei m/e 300 (rel. Intensität 100 %). Diese Daten lassen darauf schließen, daß eine 1:1 Reaktion mit anschließender Wasserabspaltung stattgefunden hat. Es handelt sich bei den isolierten Verbindungen also nicht um die Addukte 10, vielmehr erfolgte im Anschluß an die Addition Ringschluß über die Carboxamidgruppe zum Dihydropyridonderivat 11.

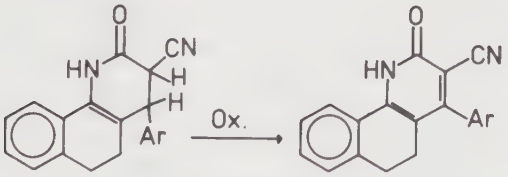
Auf Grund der beiden chiralen C-Atome C-3 und C-4 in diesem Molekül sollten Diastereomere entstehen können. Einen Hinweis auf das Vorliegen eines Diastereomerengemisches ergibt sich aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum jedoch nicht, da dort lediglich ein AB-System auftritt. Dies macht das Entstehen nur eines der beiden möglichen Diastereomeren wahrscheinlich, wenngleich es auch denkbar wäre, daß die chemische Verschiebung der das AB-System verursachenden Protonen bei beiden Stereoisomeren zufällig die gleiche ist.



a Ar = C_6H_5 b Ar = p-CH_3O-C_6H_4

II.1.3.1. Reaktion der Produkte von II.1.3.

Das Dihydropyridon 11 läßt sich sowohl in essigsaurer Lösung als auch in alkoholischer Lauge mit Hilfe von Wasserstoffperoxid leicht in das Pyridon 12 überführen [24]. Im IR-Spektrum ist dies sofort an der Verschiebung der Nitrilbande zu kleineren Wellenzahlen zu erkennen. Sie erscheint statt bei 2250 cm^{-1}, wie im Spektrum von 11, jetzt bei 2210 cm^{-1} und charakterisiert damit eine konjugierte Nitrilgruppe. Das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt durch das Fehlen des im Spektrum von 11 charakteristischen AB-Systems die Oxidation zu 12.

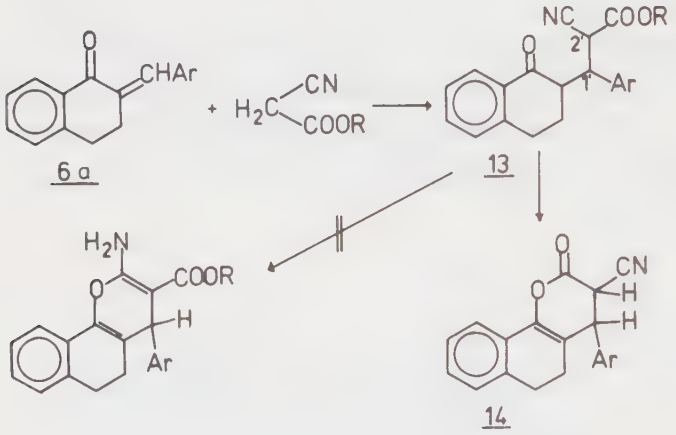


11 12

II.1.4. Umsetzungen von Arylidentetralonen mit Cyanessigestern

Bei dieser Umsetzung sollte das intermediär zu formulierende Addukt 13 auf Grund der ungleichen Substituenten am C-2', wie das Cyanacetamidaddukt 10 zwei verschiedene Cyclisierungsmöglichkeiten haben. Zum einen könnte der Ringschluß

über die Nitrilgruppe zum 4H-Pyran- bzw. in einer Folgereaktion zum Pyridinderivat führen, zum andern wäre jedoch auch eine Cyclisierung durch intramolekulare Lactonbildung über den Ester zu 14 denkbar.



Ar = C_6H_5

a R = CH_3

b R = C_2H_5

Versetzt man eine Suspension von 6a bei Raumtemperatur mit Cyanessigsäuremethylester und katalytischen Mengen wäßriger Natronlauge, so geht 6a in Lösung, und die Mischung färbt sich rot. Nach achtstündiger Reaktionszeit und saurer Hydrolyse bildet sich ein farbloser Niederschlag, der aus Methanol umkristallisiert wird. Aus den Analysendaten ergibt sich, daß das Produkt durch eine 1:1 Reaktion ent-

standen ist. Dies wird durch das Massenspektrum, das M^+ bei m/e 333 zeigt, bestätigt.

Das IR-Spektrum zeigt neben CH-Valenzschwingungen zwischen 3060 cm^{-1} und 2830 cm^{-1} eine Nitrilbande bei 2240 cm^{-1}. Diese ist einer nicht konjugierten Nitrilgruppe zuzuordnen. Zwei intensive Banden bei 1740 und 1670 cm^{-1} charakterisieren sowohl die Ester- als auch die Ketoncarbonylgruppe.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum finden sich im Bereich zwischen 1,4 ppm und 5,07 ppm eine Vielzahl von Signalen. Auffällig ist hier ein scharfer Methylpeak bei 3,50 ppm. Das Integral für diesen Bereich des Spektrums weist insgesamt zehn Protonen auf. Die aromatischen Protonen werden als zwei Multipletts zwischen 7 und 8 ppm (Intensitätsverhältnis 8:1) registriert.

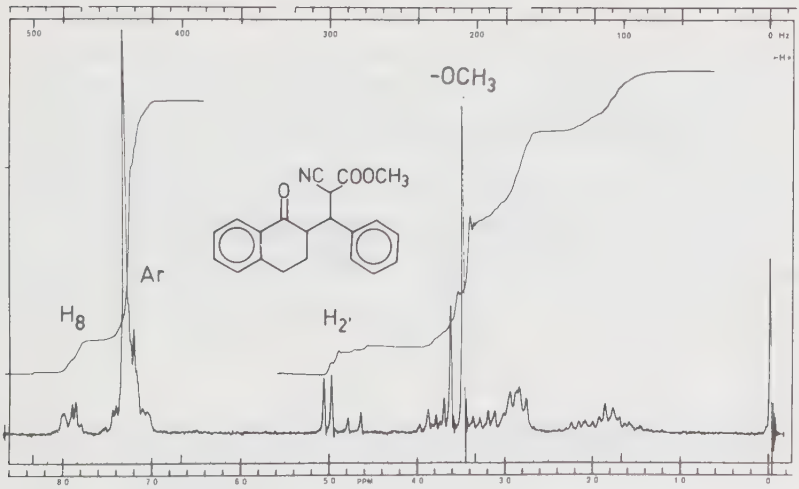
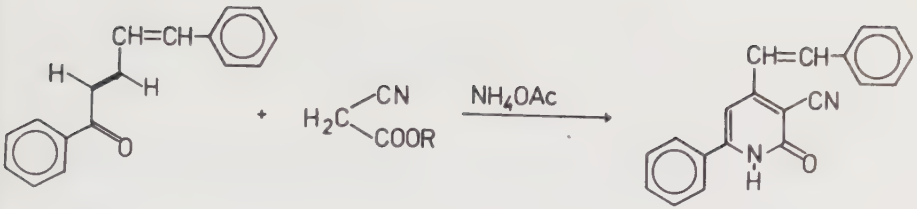


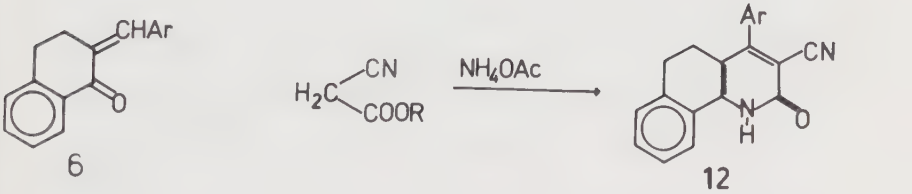
Abb. 6 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 2(2-Cyano-2-methoxicarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon 13a in $CDCl_3$

Zusammen mit der Elementaranalyse zeigen diese Daten, daß es sich bei den erhaltenen Produkten nicht um eine der cyclischen Verbindungen handeln kann sondern um die Addukte 13. Im Gegensatz zur Addition von Malonsäuredinitril und Cyanacetamid an 6 war es in diesem Falle also möglich, die Michaeladdukte zu isolieren.

Das Vorhandensein dreier Chiralitätszentren in der Ketoform von 13 ermöglicht theoretisch vier Diastereomere. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) zeigt am Auftreten zweier Dubletts bei 5,02 ppm (J = 6 Hz) und bei 4,72 ppm (J = 9 Hz), die im Intensitätsverhältnis 4:1 vorliegen und das Proton am C-2' charakterisieren, daß zumindest zwei der vier denkbaren Diastereomere entstanden sind.

Eine weitere Reaktionsmöglichkeit α,β-ungesättigter Ketone mit Cyanessigester wird von Sammour [25] am Beispiel der Umsetzung mit Cinnamylidenacetophenon in Gegenwart von Ammoniumacetat beschrieben. Dabei erfolgt Michaeladdition und anschließend Cyclisierung zum 1,2-Dihydro-2-oxo-6-phenyl-4-styrylnicotinonitril.





6 12

Ar
a C_6H_5
b $CH_3O-C_6H_4$

Analoge Strukturverhältnisse liegen im Falle des Arylidentetralons 6 vor, und auch hier sollte eine entsprechende Reaktion möglich sein. Dies ist tatsächlich der Fall. Die bei dieser Umsetzung entstandene Verbindung ist identisch mit dem durch Cyanacetamidaddition an 6 und anschließende Oxidation erhaltenen Pyridonderivat 12.

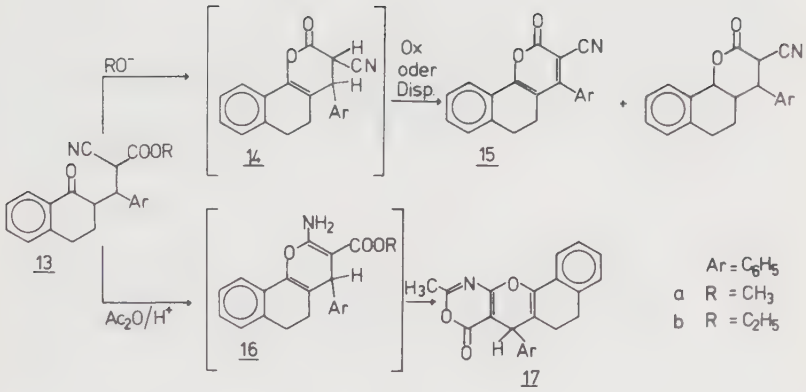
II.1.4.1. Cyclisierungsversuche mit den Cyanessigesteraddukten

Erhitzt man die Addukte 13 in einer Natriumalkoholatlösung mehrere Stunden zum Sieden, so kristallisieren beim Abkühlen aus der rot gefärbten Lösung gelbe Nadeln aus. Die

Elementaranalyse zeigt, daß dieses Produkt unter Abspaltung von je einem Mol Alkohol und Wasserstoff aus 13 entstanden sein muß.

Im IR-Spektrum ist an der Verschiebung der Nitrilbande von 2242 cm^{-1} nach 2215 cm^{-1} zu erkennen, daß die entstandene Verbindung mit keiner der im Schema (s.S. 22) angegebenen Strukturen vereinbar ist, da in diesen keine konjugierte Nitrilgruppe vorhanden ist. Die Carbonylschwingung bei 1715 cm^{-1} und das Fehlen der Methylprotonen im ^{1}H-NMR-Spektrum zeigen, daß eine Cyclisierung über die Estergruppe stattgefunden hat. Außerdem ist im ^{1}H-NMR-Spektrum das AB-System, das für Verbindung 14 zu erwarten wäre, nicht vorhanden; es sind vielmehr nur zwei Signalgruppen für neun aromatische und vier aliphatische Protonen zu erkennen.

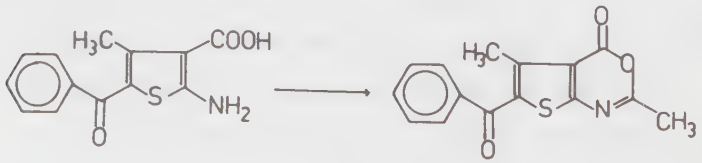
Diese Befunde legen nahe, daß zunächst Ringschluß durch intramolekulare Lactonbildung zu 14 erfolgt sein muß, das entweder durch Oxidation oder Disproportionierung in 15 übergeht. Für eine Disproportionierung sprechen die Ausbeuten von unter 50 %. 15 entsteht erwartungsgemäß bei der Cyclisierung des Cyanessigsäuremethylester- 13a sowie des Cyanessigsäureethylesteradduktes 13b. Es kann auch direkt bei der Umsetzung von 6a mit Cyanessigestern in der Siedehitze unter Alkoholatkatalyse erhalten werden.



Versuche, einen Ringschluß über die Nitrilgruppe durchzuführen, scheiterten sowohl unter Basen- als auch unter Säurekatalyse. Schließlich gelang es, bei der Umsetzung des Adduktes 13 mit Acetanhydrid und einigen Tropfen Schwefelsäure in der Siedehitze aus der fast schwarzen Reaktionslösung nach vorsichtiger Hydrolyse ein farbloses Produkt zu isolieren. Sein IR-Spektrum zeigt bei 1750 cm^{-1} eine intensive Carbonylschwingung. Die beiden Banden bei 1680 cm^{-1} und 1625 cm^{-1} sind einer C=N- und einer C=C-Doppelbindung zuzuordnen.

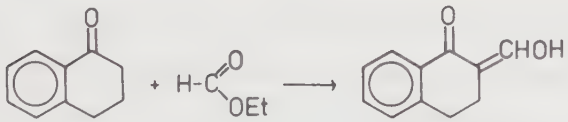
Im ^{1}H-NMR-Spektrum läßt das Fehlen der Methoxygruppe des Esters den Schluß auf eine intramolekulare Lactonbildung zu. Stattdessen fällt ein Methylpeak bei 2,38 ppm auf, der auf eine Reaktion mit Acetanhydrid hinweist. Ein Singulett bei 4,40 ppm mit der Intensität eins deutet auf das Vorliegen eines 4H-Pyranringes hin, da in diesem Bereich auch das 4H-Proton der Verbindungen 7 und 9 zur Resonanz kommt. Außerdem findet man noch zwei Multipletts für neun aromatische und vier aliphatische Protonen in den zu erwartenden Bereichen des Spektrums. Diese Daten sprechen für Struktur 17, für deren Bildung angenommen werden kann, daß die Cyclisierung in diesem Falle über die Nitrilgruppe zunächst zu 16 erfolgt ist. Dies reagiert mit Acetanhydrid zum N-Acetylprodukt, welches dann durch Alkoholabspaltung unter Bildung eines Lactonringes cyclisiert.

Über die Darstellung von Oxazinonderivaten mit einer Verbindung 17 entsprechenden Teilstruktur wird von Rajappa berichtet [26,27]. Er erhielt aus 2-Aminothiophen-3-carbonsäuren, die als Analoga des Zwischenproduktes 16 angesehen werden können, die dem Oxazinon 17 entsprechenden Verbindungen, allerdings ist das hier dargestellte heterocyclische System mit 2 Sechsringen bisher unbekannt.



II.2. Hydroximethylentetralon

Nach dem Arylidentetralon bot sich in dieser Reihe als am exocyclischen Kohlenstoff anders substituierte Verbindung das Hydroximethylentetralon 18 an, das erstmals von Christol et al. [28] aus Tetralon und Ameisensäureethylester synthetisiert wurde. Vor kurzem berichteten Banerjee et al. [29] über die Darstellung des 2-Hydroximethylen-6-methoxy-4-methyltetralon.

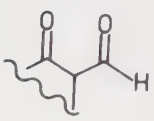


18

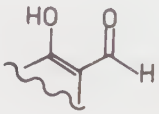
Für die 1,3-Dicarbonylverbindung 18 sind die Tautomeren I, II und III denkbar. Mit der Frage der Tautomerie von 1,3-Dicarbonylverbindungen befassen sich zahlreiche Veröffentlichungen [30,31]. Während bei einfachen Carbonylverbindungen im allgemeinen die Ketoform stabiler ist, kann in 1,3-Dicarbonylverbindungen wegen der Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken die Enolform bevorzugt sein. So liegt beispielsweise Acetylaceton zu 80 % in der Enolform vor [32].

Die Auswertung des ^{1}H-NMR-Spektrums in $CDCl_3$ von Hydroximethylentetralon ergab in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Deutsch [33], daß ausschließlich Form III vorliegt,

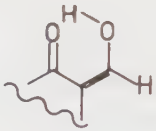
denn die Signale für die beiden zur Diskussion stehenden Protonen erscheinen als verbreitertes Singulett bei 14,6 ppm und als scharfer Peak bei 8,10 ppm und sind damit einem OH- und einem olefinischen Proton zuzuordnen.



I

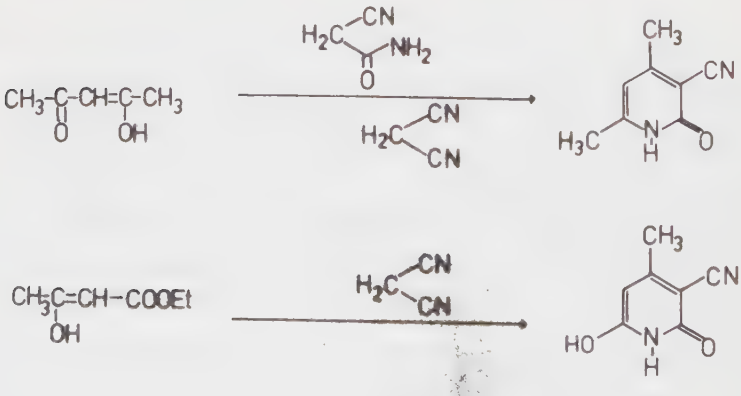


II



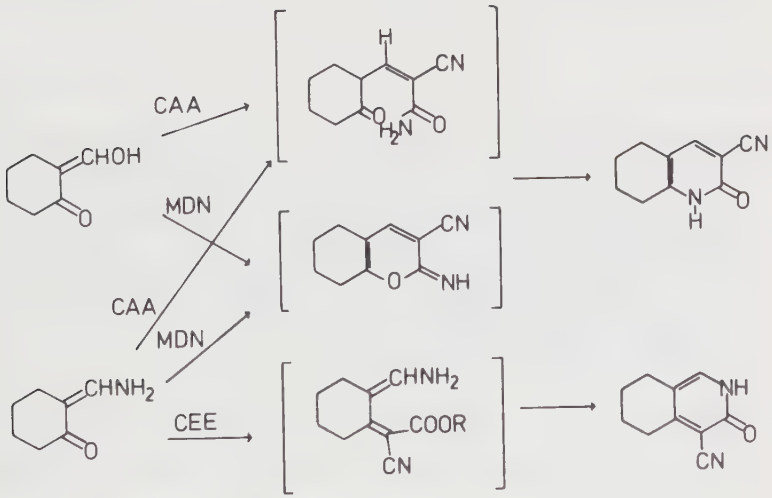
III

Additionen an flexible Hydroximethylencarbonylverbindungen sind mehrfach beschrieben und führten z.B. mit Cyanacetamid oder Malonsäuredinitril unter Wasserabspaltung und Ringschluß zu Pyridonderivaten [34,35].



Als cyclische Hydroximethylenketone wurden hauptsächlich Cyclohexanon- und Cyclopentanonderivate untersucht, bei denen es im Anschluß an die Addition ebenfalls zu einer

Wasserabspaltung und damit zur Einführung einer Doppelbindung kommt [36,37]. Die Weiterreaktion erfolgt auch hier unter Ringschluß zum Pyridon. 2-Aminomethylencyclohexanon verhält sich gegenüber Malonsäuredinitril und Cyanacetamid analog [38]; jedoch soll die Reaktion dieser Verbindung mit Cyanessigester nicht über eine nucleophile Addition am exocyclischen Kohlenstoff ablaufen, vielmehr wird von Basu [39] eine Wasserabspaltung zwischen Carbonyl- und Methylengruppe des Cyanessigesters beschrieben. Die Cyclisierung erfolgt dann unter Einbeziehung der Aminogruppe.



Legende:

CAA = Cyanacetamid

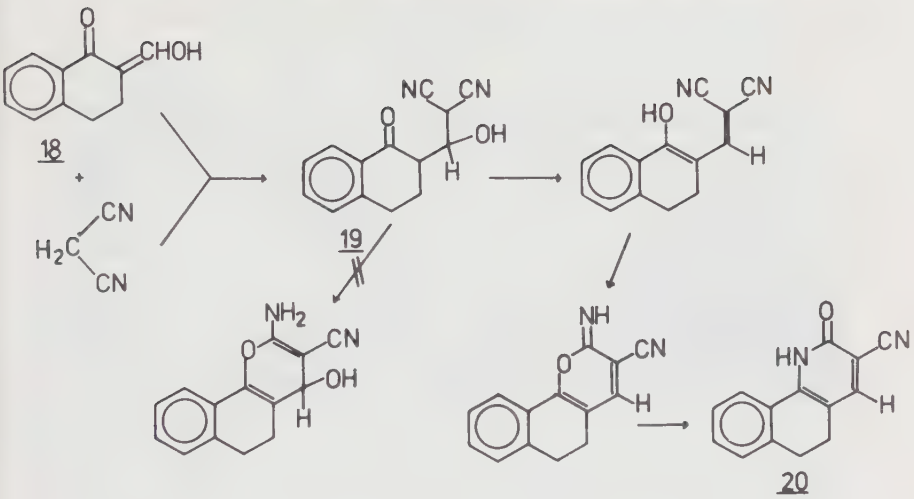
CEE = Cyanessigsäureester

MDN = Malonsäuredinitril

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob Hydroximethylentetralon 18 in seinem Reaktionsverhalten Ähnlichkeiten aufweist mit den in der Literatur beschriebenen Hydroximethylenverbindungen oder ob es den Arylidentetralonen 6 analoge Reaktionen eingeht.

II.2.1. Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Malonsäuredinitril

Bei der Umsetzung von 18 mit Malonsäuredinitril sind verschiedene Reaktionsmöglichkeiten denkbar. So sollte zum einen das zu erwartende Addukt 19 in Analogie zur Reaktion von Arylidentetralon 6 mit Malonsäuredinitril zum 4H-Pyranderivat cyclisieren können. Zum anderen kann angenommen werden, daß nach der Addition Wasser-Eliminierung unter Bildung eines Dicyanmethylenzwischenproduktes erfolgt. Danach könnte mit der benachbarten Hydroxylfunktion Ringschluß zum Imid eintreten, das durch eine Art Dimrothumlagerung [40] in das Pyridon 20 übergehen kann.



Die Umsetzungen wurden in Methanol bzw. Benzol unter Variation der Katalysatoren (RO^-, OH^-, Triton B ^{R}) sowie ohne Base durchgeführt und ergaben immer das gleiche kristalline Produkt, das eine Summenformel von $C_{17}H_{12}N_4O$ aufwies, was sich aus Massenspektrum und Analyse ergab. Dieser Befund zeigt, daß eine Reaktion im Molverhältnis 1:2 unter Wasserabspaltung stattgefunden haben mußte; die vorgeschlagenen Strukturen sind also als Endprodukte von vornherein auszuschließen.

Im IR-Spektrum charakterisiert eine intensive Schwingung bei 2200 cm^{-1} eine konjugierte Nitrilgruppe. Drei Banden bei 3440 cm^{-1}, 3330 cm^{-1} und 3220 cm^{-1} können NH- oder OH-Valenzschwingungen zugeordnet werden, während drei weitere Banden bei 1665 cm^{-1}, 1640 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} auf die Carbonylgruppe

eines Säureamids sowie auf die NH_2-Deformationsschwingung und eine C=C-Doppelbindung hinweisen.

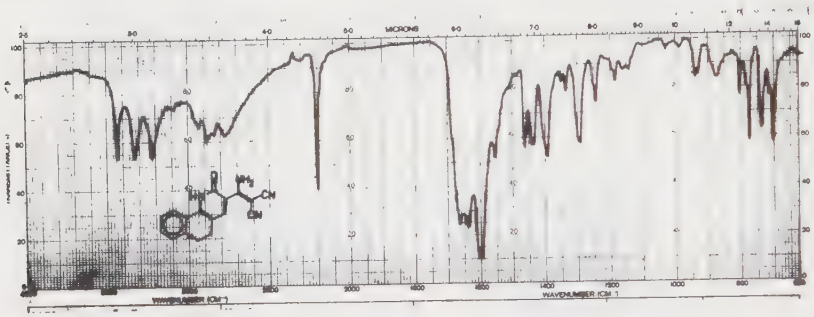


Abb. 7 : IR-Spektrum von 3(1-Amino-2,2-dicyano-ethenyl)5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 22 in KBr

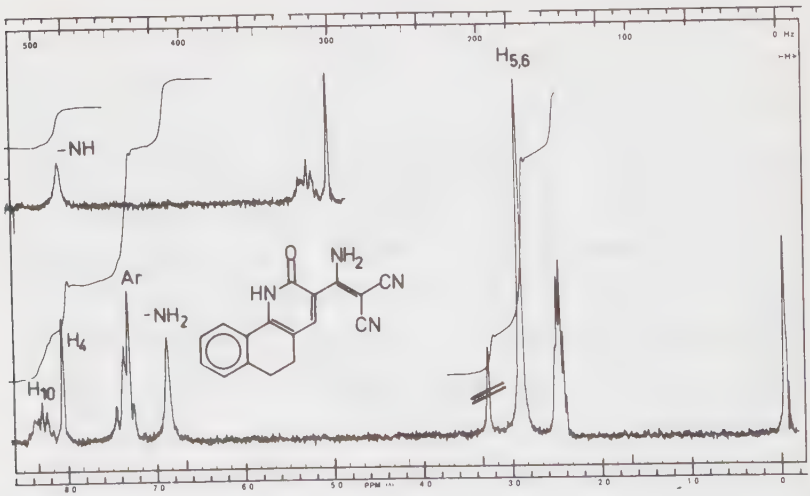
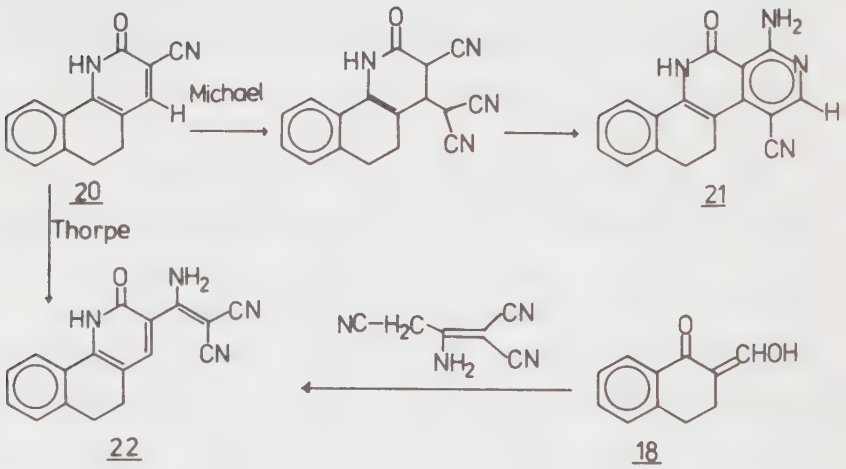


Abb. 8 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3(1-Amino-2,2-dicyano-ethenyl)5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 22 in D_6-DMSO

Im ^{1}H-NMR-Spektrum finden sich die vier aliphatischen Protonen des Tetralonringes als etwas verbreitertes Singulett bei 2,97 ppm. Im Bereich zwischen 6,9 ppm und 8,5 ppm werden sieben Protonen registriert. Das Integral der vier Signalgruppen zeigt ein Intensitätsverhältnis von 2:3:1:1. Zwei NH_2-Protonen werden durch ein breites Singulett bei 6,9 ppm charakterisiert, während ein Multiplett von 7,2 ppm bis 7,6 ppm auf drei aromatische Protonen hindeutet. Ein scharfes Singulett bei 8,10 ppm und ein kleines Multiplett von 8,1 ppm bis 8,5 ppm sind einem olefinischen sowie einem aromatischen Proton zuzuordnen. Ein weiteres Proton wird bei 11,13 ppm registriert.

Die aus der Analyse ersichtliche Wasserabspaltung läßt vermuten, daß intermediär das Pyridon 20 gebildet wurde. Für die Weiterreaktion von 20 mit Malonsäuredinitril können verschiedene Möglichkeiten diskutiert werden: Die durch die Wasserabspaltung neu gebildete Doppelbindung ist durch die Carbonyl- und die Nitrilgruppe aktiviert; es ist also ein weiteres α,ß-ungesättigtes System entstanden, das nochmalige Michaelreaktion ermöglichen könnte. Für die aus dieser Reaktion resultierende Verbindung bestünde eine Cyclisierungsmöglichkeit zwischen der ursprünglichen und der Nitrilgruppe des zweiten Michaeladduktes zum kondensierten Pyridin 21. Derartige Ringschlußreaktionen sind von Duguette [41] am Beispiel des 2,4-Diphenylglutarsäuredinitrils in saurem Milieu beschrieben worden. Über eine ebensolche Cyclisierung berichten auch Shvedov et al. [42], die den Ringschluß unter Alkoholatkatalyse durchführten.

Zum anderen wäre aber auch ein Angriff des Malonsäuredinitril an der Nitrilgruppe des Pyridons 20 denkbar [43]. In einer Thorpe Reaktion [44] sollte dann eine Verbindung der Struktur 22 entstehen können. Eine Bildung dieser Verbindung 22 ist auch vorstellbar, wenn man eine Dimerisierung des Malonsäuredinitrils annimmt. Dieses Dimere könnte mit 18 in einem Schritt zu 22 reagieren.



Beide denkbaren Verbindungen 21 und 22 weisen dieselbe Summenformel auf und sind mit Hilfe der bisher durchgeführten spektroskopischen Untersuchungen nicht unterscheidbar, zumal auch das Massenspektrum keine weiteren Informationen zu geben vermag. Außer den für beide Verbindungen charakteristischen treten keine weiteren Bruchstücke auf. Ein Strukturbeweis sollt deshalb durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie erbracht werden.

Das entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt die für beide Verbindungen 21 und 22 zu erwartende Anzahl von 17 Signalen. Bei der Interpretation des Spektrums gibt ein Peak bei 67,49 ppm einen Hinweis auf das Vorliegen der Struktur 22. Dieses Signal sollte dem den beiden Nitrilgruppen in 22 benachbarten Kohlenstoffatom zugeordnet werden können und ist mit Struktur 21 nicht vereinbar. Zur Bestätigung dieser Zuordnung wurde ein Spektrum des dimeren Malonsäuredinitrils aufgenommen, das eine zu 22 analoge Enaminodinitrilgruppierung aufweist, und dort die einzelnen Signale zugeordnet +). Zudem wurde mit Literaturangaben von Junek [45] verglichen, der ^{13}C-NMR-Spektren von 3-Amino-2,4-dicyancrotonsäureester beschreibt. Abbildung 10 zeigt, daß die für das dimere Malonsäuredinitril und die von Junek gefundenen Werte mit den aus dem Spektrum von 22 zu entnehmenden Werten für die exocyclischen Kohlenstoffatome vergleichbar sind. Die Zuordnung der einzelnen Signale ergibt sich aus Abbildung 9. Auf eine genaue Zuordnung der Signale für die aromatischen Kohlenstoffe wurde verzichtet.

+) Ich danke Herrn Dr. R. Matusch für die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren und die Unterstützung bei deren Interpretation.

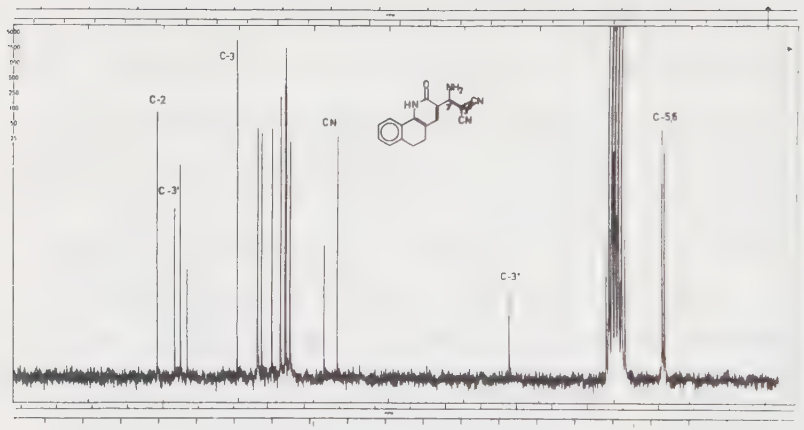
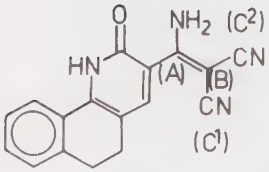
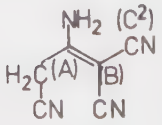


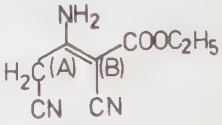
Abb. 9 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 3(1-Amino-2,2-dicyano-ethenyl)5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 22 in D_6

Abb. 10 : ^{13}C-Daten von 22, dimerem Malonsäuredinitril und 3-Amino-2,4-dicyancrotonsäureester δ (ppm)



22





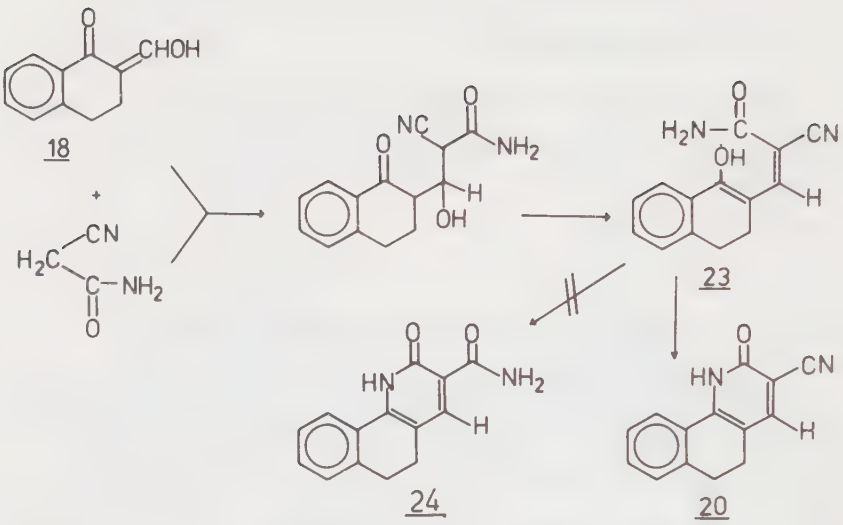
C Atom			
A	156,11	164,63	158,8
B	67,49	50,38	69,7
C^1	113,15	114,20	112,5
C^2	116,60	115,33	

II.2.2. Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Malonestern

Wie im Falle der Arylidentetralone waren auch bei Umsetzungen von 18 mit Malonestern keine kristallinen Produkte isolierbar.

II.2.3. Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Cyanacetamid

Bei dieser Reaktion besitzt das primär zu formulierende Addukt bzw. das dehydratisierte Addukt 23 auf Grund der unterschiedlichen funktionellen Gruppen des Cyanacetamid zwei Möglichkeiten der Cyclisierung. Ein Ringschluß ist sowohl über die Nitril- als auch über die Carboxamidgruppe denkbar. Die dabei zu erwartenden Verbindungen hätten die Strukturen 20 und 24, wobei 20 analog der Umsetzung von 18 mit Malonsäuredinitril mit einer weiteren Molekel Cyanacetamid an der Nitrilgruppe weiterreagieren könnte. Auch eine nochmalige Michaeladdition an 24 wäre denkbar.



Setzt man 18 mit Cyanacetamid in Benzol bei Raumtemperatur unter Zusatz von Triton B ^{R} um, so lassen sich gelbe Kristalle isolieren, deren Elementaranalyse zeigt, daß sie durch eine 1:1 Reaktion unter Wasserabspaltung entstanden sind. Dies überrascht insofern,als nicht das nach der Umsetzung mit Malonsäuredinitril zu erwartende 1:2 Produkt gebildet wurde.

Im IR-Spektrum treten neben NH-Schwingungen eine Nitrilbande bei 2210 cm^{-1} für konjugiertes Nitril und eine Carbonylschwingung bei 1673 cm^{-1} auf.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt Signale für vier aliphatische, vier aromatische und ein olefinisches Proton bei 7,98 ppm. Stark verbreiterte Singuletts bei 5,9 ppm und 9,9 ppm charakterisieren zwei NH-Protonen.

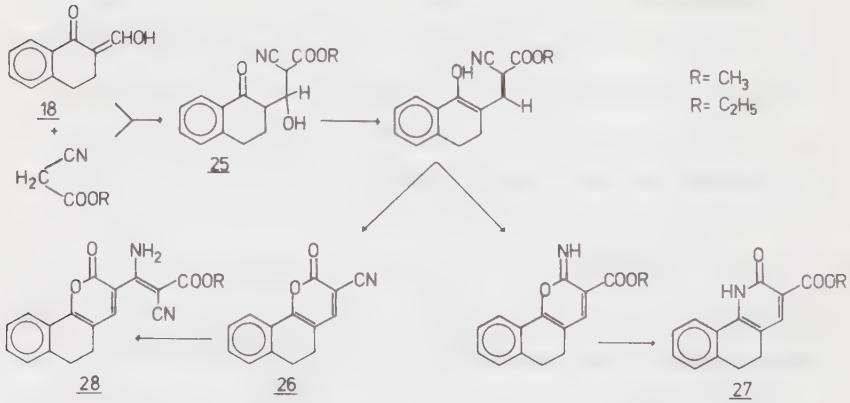
Aus diesen Daten ist ersichtlich, daß im Falle der Cyanacetamidaddition das dehydratisierte Addukt 23 isoliert werden kann. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt am Auftreten nur eines Signals für das olefinische Proton, daß von den beiden möglichen E,Z-Isomeren scheinbar nur eines isolierbar ist. Der große Unterschied in der chemischen Verschiebung beider NH-Protonen, der auf die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zurückgeführt werden kann, macht das Vorliegen der Z-Form wahrscheinlich.

Cyclisierungsversuche von 23 wurden in siedendem Benzol unter Zusatz von Triton B ^{R} durchgeführt. Das IR-Spektrum der erhaltenen gelben Kristalle zeigt eine Nitrilbande bei 2210 cm^{-1} und eine Carbonylschwingung bei 1640 cm^{-1}, während im ^{1}H-NMR-Spektrum außer den aliphatischen und aromatischen Protonen noch ein olefinisches Proton bei 8,12 ppm und ein NH-Proton bei 12,5 ppm registriert werden. Zusammen mit der Elementaranalyse, die auf eine H_2O-Abspaltung aus 23 hinweist, zeigen diese Daten, daß der Ringschluß durch intramolekulare Lactambildung über die Carboxamidgruppierung zum Pyridon 20 führt.

Bei der 1:2 Reaktion von 18 mit Malonsäuredinitril wurde 20 als Zwischenprodukt formuliert, das wegen der großen Reaktivität des Malonsäuredinitrils jedoch nicht faßbar ist. Eine Bestätigung dieser Annahme kann durch basenkatalysierte Umsetzung von 20 mit Malonsäuredinitril erhalten werden, die ebenfalls zum Produkt 22 führt.

II.2.4. Umsetzungen von Hydroximethylentetralon mit Cyanessigestern

Auch bei dieser Reaktion sollten für das primär zu formulierende Michaeladdukt 25 wegen der unterschiedlichen Substituenten an der Methylengruppe zwei Möglichkeiten der Cyclisierung bestehen. Es ist ebenfalls zunächst Wasserabspaltung mit anschließendem Ringschluß entweder über die Estergruppierung zum Lacton 26 oder über die Nitrilgruppe zum Imid bzw. Pyridon 27 zu erwarten. Als Alternative zu diesen der Umsetzung mit Cyanacetamid analogen 1:1 Reaktionen wären auch hier 1:2 Produkte 28 denkbar, wie sie bei der Reaktion mit Malonsäuredinitril beobachtet wurden.



Aus der alkalischen Lösung der Alkoholat katalysierten Reaktion lassen sich gelbe Kristalle gewinnen. Massenspektroskopische und mikroanalytische Untersuchungen zeigen, daß diese durch eine 1:2 Reaktion unter Abspaltung von je einem Mol Alkohol und Wasser entstanden sind.

Im IR-Spektrum finden wir die eine Aminogruppe charakterisierenden Banden zwischen 3340 cm^{-1} und 3190 cm^{-1} und eine zu längeren Wellen verschobene sehr intensive Nitrilschwingung bei 2200 cm^{-1}. Zwei Banden bei 1690 cm^{-1} und 1620 cm^{-1} sind einer Estercarbonylgruppe und einer C=C Doppelbindung zuzuordnen.

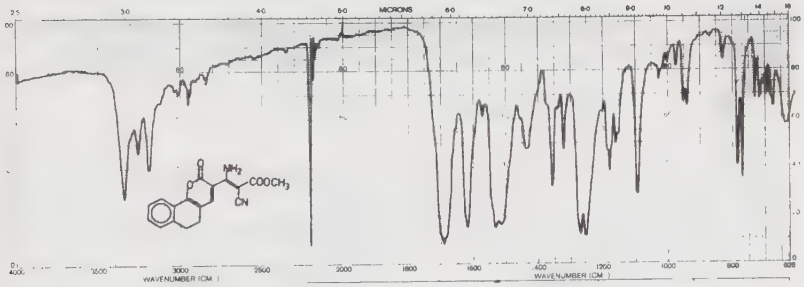


Abb. 11 : IR-Spektrum von 3(1-Amino-2-cyano-2-methoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28a in KBr

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt das wenig aufgelöste Multiplett für die vier aliphatischen Protonen zwischen 2,3 und 3,2 ppm und ein Singulett für eine O-Methylgruppe bei 3,75 ppm. Von 7,0 ppm bis 7,9 ppm erscheinen mehrere Signale, deren Inte-

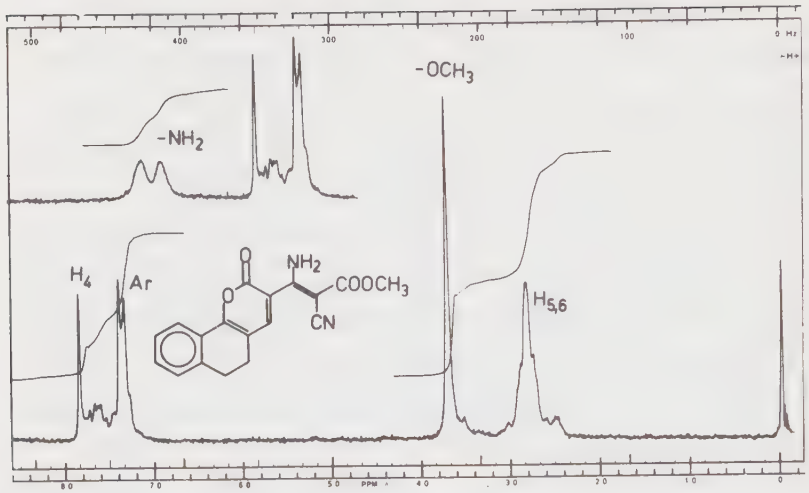
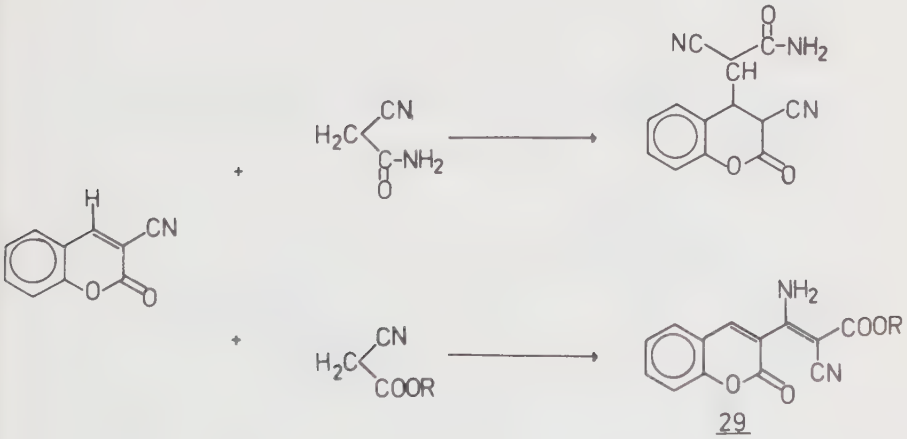


Abb. 12 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3(1-Amino-2-cyano-2-methoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28a in D_6-DMSO

grierung eine Intensität von fünf Protonen ergibt, von denen vier aromatische Protonen sind, während der scharfe Peak bei 7,85 ppm einem olefinischen Proton zuzuordnen ist. Eine NH_2-Gruppe wird durch zwei breite ineinander übergehende Signale bei 8,90 ppm und 9,12 ppm charakterisiert.

Auf Grund der zwei Cyclisierungsmöglichkeiten des dehydratisierten Adduktes sind auch verschiedene Weiterreaktionen denkbar. Geht man zunächst davon aus, daß intermediär ein Ringschluß zum Lacton 26 erfolgte, so ergibt sich auch hier wie im Falle der Addition von Malonsäuredinitril bzw. Cyanacetamid an 18 einmal die Möglichkeit einer Michaeladdition an die aktivierte Doppelbindung oder einer Additionsreaktion an die Nitrilgruppe.

Sastry und Seshadri [46] untersuchten die Reaktivität des 3-Cyancumarin und setzten es zu diesem Zweck mit Cyanessigester und Cyanacetamid um. Für beide Fälle geben die Autoren den gleichen Reaktionsverlauf, nämlich eine Michaeladdition der CH-aciden Verbindung an die aktivierte Doppelbindung an. Für die Cyanacetamidaddition ist von Junek [47] die Richtigkeit der vorgeschlagenen Struktur bestätigt worden. Dagegen konnten Matsumura [48] und später auch Profft und Stühmer [49] nachweisen, daß Cyanessigester entgegen den Angaben von Sastry und Seshadri mit der Nitrilgruppe eine Additionsreaktion eingeht und auf diese Weise 29 gebildet wird. Weitere Reaktionen von Cumarinderivaten mit Cyanessig-

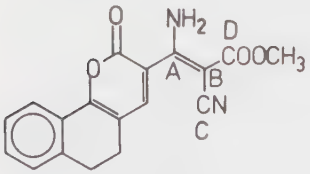


29

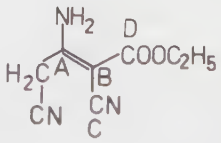
estern bzw. dimeren Cyanessigestern wurden von Junek [50,51] untersucht und führten ebenfalls zu Verbindung 29 analogen Produkten.

Da im Lacton 26, das als Zwischenprodukt zu formulieren ist, dem 3-Cyancumarin entsprechende Strukturverhältnisse vorliegen, lag die Vermutung nahe, daß auch in diesem Fall die Weiterreaktion an der Nitrilgruppe stattgefunden hatte und dadurch Verbindung 28 gebildet wurde. Die analytischen und spektroskopischen Daten sind mit dieser Struktur vereinbar und auch das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt die für 28 erwarteten Signale. Die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome der exocyclischen Ethylidengruppe steht in guter Übereinstimmung mit den von Junek [45] gefundenen Werten für 3-Amino-2,4-dicyancrotonsäureester.

^{13}C-Daten von 28a und 3-Amino-2,4-dicyancrotonsäureester δ (ppm)



28



C Atom		
A	157,70 / 155,90	158,8
B	70,97	69,7
C	112,10 / 111,77	112,5
D	162,2	162,7

Abb. 13

Mit Hilfe des ^{13}C-NMR-Spektrums, das vom Rohprodukt aufgenommen wurde, ist aus der Verdoppelung der Resonanzen ersichtlich, daß 28 als Diastereomerengemisch vorliegt. Durch mehrfache Umkristallisation wurde eines der beiden Isomeren annähernd rein erhalten, was aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum hervorgeht, wo eine Verdoppelung der Resonanzen nicht beobachtet wird.

Führt man die Reaktion von 18 mit Cyanessigsäuremethylester in der Siedehitze unter Alkoholatkatalyse durch und hydrolysiert die Reaktionslösung nach zwei Stunden vorsichtig bei pH = 3, so erhält man nach dem Umkristallisieren in ca. 40%iger Ausbeute gelbe Kristalle, die nicht mit 28 identisch sind.

Im IR-Spektrum dieser Substanz fällt auf, daß weder eine Nitrilschwingung noch Banden im NH-Valenzschwingungsbereich vorhanden sind. Eine breite und intensive Bande bei 1755 cm^{-1} weist auf einen α,ß-ungesättigten Ester und eine weit schwächere Bande bei 1626 cm^{-1} auf eine C=C Doppelbindung hin.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 30b zeigt eine Ethylgruppe als Quartett bei 4,33 ppm und als Triplett bei 1,38 ppm. Vier aliphatische Protonen werden als Multiplett von 2,4 bis 3,2 ppm registriert, während vier aromatische und ein olefinisches Proton im Bereich zwischen 7,0 ppm und 8,12 ppm zur Resonanz kommen.

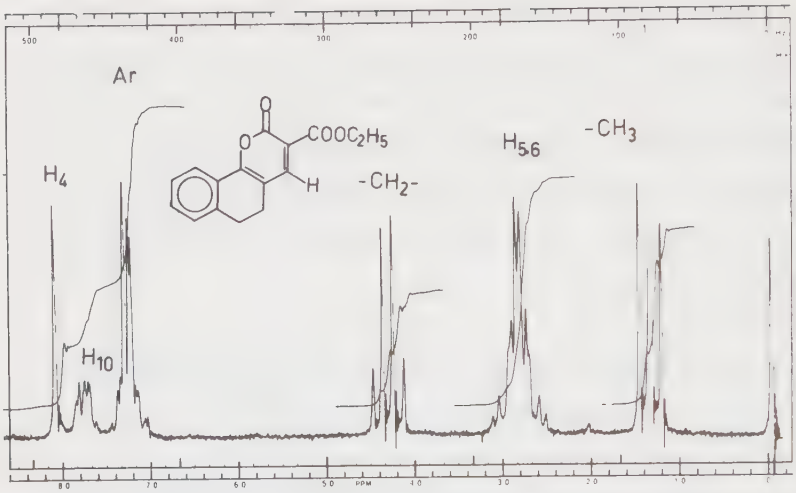
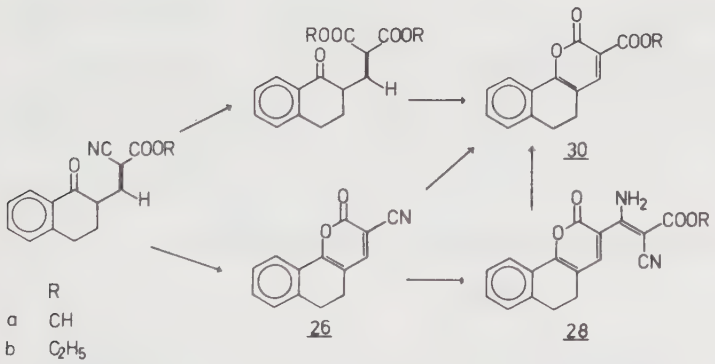


Abb. 14 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 5,6-Dihydro-3-ethoxicarbonyl-2H-naphtho[1,3-b]pyran-2-on 30b in $CDCl_3$

Diese spektroskopischen Befunde lassen sich also mit keiner der postulierten Strukturen 26 und 27 vereinbaren. Eine Klärung des Problems gelingt mit Hilfe der Elementaranalyse, die eine Bruttoformel von $(C_8H_7O_2)_n$ ergibt. Die Tatsache, daß kein Stickstoff im Molekül enthalten ist, läßt den Schluß auf Struktur 30 zu, für deren Bildung drei Wege diskutiert werden können. Zum einen wäre es möglich, daß primär die Nitrilgruppe des Michaeladduktes zum Ester verseift wird und anschließend Ringschluß unter Alkoholatabspaltung zum Lacton erfolgt. Als zweite Möglichkeit wäre aber auch Lactonbildung zu 26 denkbar, das dann unter Verseifung und Veresterung der Nitrilgruppe in 30 übergeht.

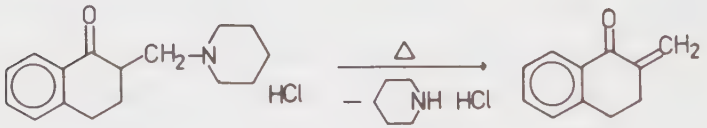
Gegen den ersten Bildungsweg spricht die Tatsache, daß mit Malondiestern als CH-acider Komponente auch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen keine kristalline Substanz isoliert werden konnte. Außerdem sollte aus 28 bei saurer Hydrolyse durch Retromichaeladdition eines Cyanessigsäureesters und anschließende Verseifung ebenfalls 30 entstehen können [51]. Diese Vermutung wird durch die experimentelle Überprüfung bestätigt.



II.3. Umsetzungen von Methylentetralon mit CH-aciden Verbindungen

Nach dem am exocyclischen Kohlenstoff substituierten Arylidenderivaten 6 und Hydroximethylentetralon 18 sollte als weiteres Tetralonderivat das unsubstituierte Methylentetralon 31 untersucht werden, dessen Synthese über das seit langem bekannte [52] Hydrochlorid der entsprechenden Mannich-Base 32 verläuft.

ß-Stellung zum Aminstickstoff neigen bei Temperaturerhöhung zur Abspaltung des Aminrestes [53]. Für die präparative Darstellung der dadurch entstehenden ungesättigten Verbindungen ist somit die thermische Zersetzung günstig. Methylentetralon 31 kann sowohl durch Pyrrolyse [54] als auch durch Acetolyse [55] aus dem Salz der Mannich-Base erhalten werden.



32 31

Bei der durch Alkoholat katalysierten Umsetzung von 31 mit Malonsäuredinitril lassen sich nach 10 Stunden farblose Kristalle isolieren, deren Massenspektrum einen sehr schwachen M^+-Peak bei m/e 382 zeigt. Dies macht deutlich, daß die Reaktion im Molverhältnis 2:1 abgelaufen ist.

Das IR-Spektrum weist neben CH-Valenzschwingungen und einer schwachen Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} eine Carbonylabsorption bei 1675 cm^{-1} auf.

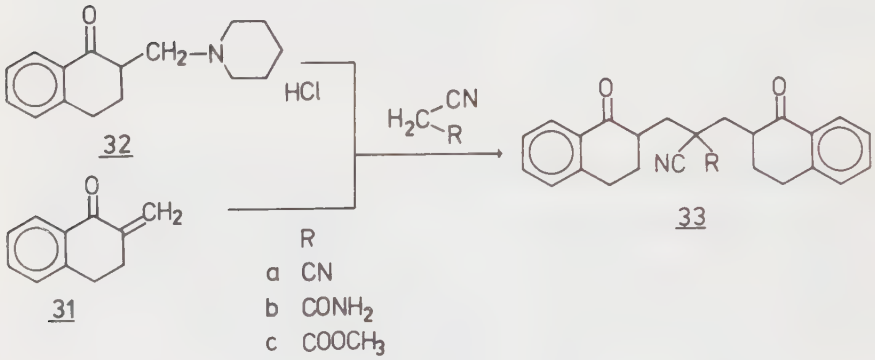
Im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) erscheint zwischen 1,7 ppm und 3,4 ppm eine Vielzahl von Signalen, deren Intensität auf 7n Protonen hinweist. Die aromatischen Protonen werden als 2 Multipletts von 7 ppm bis 7,7 ppm und 7,8 bis 8,1 ppm (Intensitätsverhältnis 3:1) registriert.

Die entstandene Verbindung weist, wie aus diesen Daten entnommen werden kann, Struktur 33a auf. Ihre Synthese muß über eine doppelte Michaeladdition des Malonsäuredinitrils an zwei Moleküle Methylentetralon formuliert werden. Die Umsetzungen von 31 mit Cyanacetamid und Cyanessigsäuremethylester führen zu den analogen Produkten 33b und 33c.

Tertiäre Mannich-Basen und deren Salze reagieren unter Amineliminierung mit H-aciden Verbindungen [53]. Die Tatsache, daß nur solche Basen reagieren, die in ß-Stellung zum Aminstickstoff ein bewegliches Wasserstoffatom besitzen, macht deutlich, daß der Reaktionsmechanismus über eine primäre Eliminierung von sekundärem Amin unter Bildung eines ungesättigten Systems formuliert werden muß. Dieses addiert nach Art einer Michael-Reaktion die H-acide Komponente.

Eine solche Eliminierungs-Additions-Reaktion sollte demnach auch die Mannich-Base 32 eingehen können, wobei eine vorherige Aminabspaltung zum Methylentetralon 31 nicht erforderlich wäre. Diese Vermutung wird durch entsprechende Umsetzungen bestätigt, die ebenfalls zu den 2:1 Produkten 33

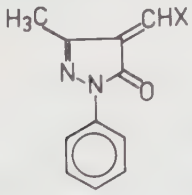
führen. Derartige 2:1 Reaktionen von Mannich-Basen mit Verbindungen, die eine aktivierte CH_2-Gruppe besitzen, wurden bereits an anderen Beispielen beobachtet [56].



III. Pyrazolone mit exocyclischer Doppelbindung

Wie am Beispiel des Tetralon gezeigt werden konnte, reagieren carbocyclische Sechsringketone mit exocyclischer Doppelbindung bei basischer Katalyse mit CH-aciden Verbindungen unter Addition und Ringschluß zu verschiedenen Heterocyclen.

Es soll nun untersucht werden, ob auch andere α,β-ungesättigte Systeme beim Vorliegen entsprechender sterischer Voraussetzungen ähnliche Reaktionen ermöglichen. Dies soll an einer Reihe heterocyclischer Fünfringverbindungen, nämlich 4-Aryliden-5-pyrazolonen, 4-Hydroximethylen-5-pyrazolon, 4-Aminomethylen-5-pyrazolon sowie 4-Dimethylaminomethylen-5-pyrazolon gezeigt werden.



X= -Ar
-OH
-NH2
-N(CH3)2

Zahlreiche Derivate des Pyrazolons besitzen große therapeutische Bedeutung, da sie sowohl gute analgetische, antipyretische als auch antiphlogistische Wirkung zeigen [57]. Es ist deshalb denkbar, daß durch Strukturabwandlung, wie z.B. Ankondensation eines heterocyclischen Ringes, Verbindungen von pharmakologischem Interesse gefunden werden. Aus diesem Grunde sollen einige der zu synthetisierenden Substanzen auf ihre pharmakologische Wirksamkeit hin überprüft werden.

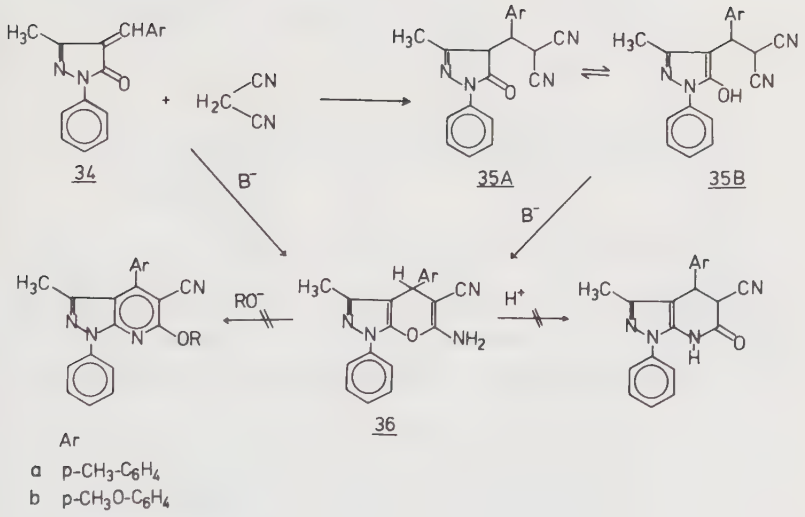
III.1. Arylidenpyrazolone

4-Aryliden-5-pyrazolone 34 sind seit langem bekannt und wurden erstmals von Knorr [58] und später von mehreren anderen Autoren [59,60,61,62] beschrieben. Die Konfiguration an der exocyclischen Doppelbindung ist von Desimoni [63] untersucht worden. Wie im Arylidentetralon 6 sind auch hier die Carbonylgruppe und die C=C-Doppelbindung s-cis fixiert. Ein nucleophiler Angriff am exocyclischen Kohlenstoff sollte auf Grund der Struktur als α,β-ungesättigtes Säurehydrazid ebenfalls möglich sein.

III.1.1. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Malonsäuredinitril

Nachdem Otto [11] bei der Alkoholat katalysierten Reaktion von 34 mit Malonsäuredinitril als einziges Produkt das 4H-Pyranderivat 36 isolieren konnte, sollte zunächst versucht werden, das entsprechende Folgeprodukt, nämlich das Verbindung 8 analoge Pyridinderivat, zu erhalten. Trotz unterschiedlichster Reaktionsbedingungen unter Variation des Katalysators, der Temperatur und der Reaktionszeit entstand in allen Fällen lediglich 36. Ebenso gelang es nicht, 36 zum Pyridon umzulagern [40].

Rührt man hingegen äquimolare Mengen 34 mit Malonsäuredinitril in ethanolischer Lösung mehrere Tage bei Raumtemperatur ohne Basenzusatz, erhält man ein Produkt, das mit dem von Otto beschriebenen nicht identisch ist.



So zeigen die IR-Spektren deutlich eine zu größeren Wellenzahlen verschobene Bande bei 2250 cm^{-1}, die eine nicht konjugierte Nitrilgruppe charakterisiert.

Im in D_6-DMSO aufgenommenen ^{1}H-NMR-Spektrum von 35b erscheinen neun aromatische Protonen als Multiplett von 6,8 ppm bis 8,0 ppm, während eine C-Methylgruppe als Singulett bei 2,22 ppm und O-Methylprotonen ebenfalls als Singulett bei 3,77 ppm registriert werden. Auffallend im Spektrum ist das Auftreten eines AB-Systems mit Signalen bei 4,62 ppm und 4,80 ppm sowie bei 5,87 ppm und 6,05 ppm und einer vicinalen Kopplungskonstanten von J_{AB} = 11 Hz.

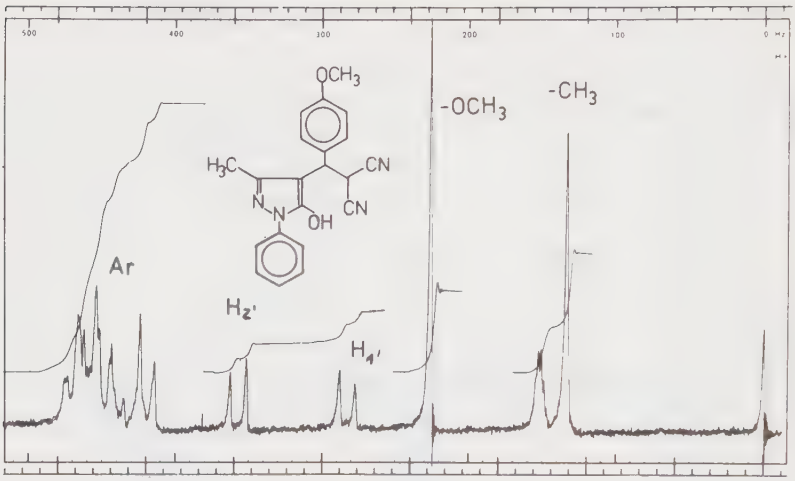


Abb. 15 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 4(2,2-Dicyano-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 35b in D_6-DMSO

Diese Daten und die Elementaranalyse zeigen, daß es sich bei den isolierten Verbindungen um die Michaeladdukte 35 handelt. Das AB-System im ^{1}H-NMR-Spektrum wird durch Untersuchungen, die von Feeney et al. [64] am Beispiel des 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on durchgeführt wurden, verständlich, die mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie zeigen konnten, daß in DMSO die Enolform begünstigt ist, während das Protonenresonanzspektrum dieser Verbindung in Deuterochloroform lehrt, daß in diesem Lösungsmittel überwiegend die Carbonylform vorliegt. Aus dem Auftreten des AB-Systems im Spektrum des Adduktes 35 wird ersichtlich, daß auch in diesem Falle in DMSO die Enolform 35B bevorzugt vorliegt. Wegen der gerin-

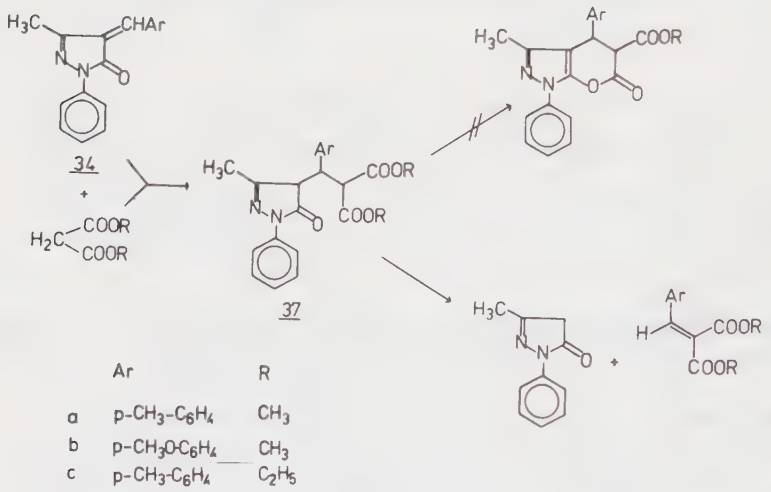
gen Löslichkeit der Substanz konnte ein Spektrum in $CDCl_3$ nicht aufgenommen werden. 35 läßt sich durch Basenbehandlung sehr leicht in das 4H-Pyranderivat 36 überführen.

III.1.2. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Malonestern

Weder bei der Reaktion von Arylidentetralonen 6 noch von Hydroximethylentetralon 18 mit Malonestern war es gelungen, kristalline Produkte zu isolieren. Setzt man dagegen 34 mit Malonestern in Alkohol unter Zugabe katalytischer Mengen Natrium bei Siedetemperatur um, so entfärbt sich die zunächst tiefrote Reaktionslösung sehr rasch, und es lassen sich nach dem Abkühlen farblose Kristalle erhalten. Die Struktur der erhaltenen Verbindung konnte mit Hilfe spektroskopischer Methoden aufgeklärt werden. Es handelt sich um Benzylidenmalonester. Nach dem Einengen der Mutterlauge wurde ein weiteres Produkt, nämlich 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on isoliert. Die Bildungsweise dieser beiden Produkte wird verständlich, wenn man als Zwischenprodukt der Reaktion das Michaeladdukt 37 annimmt, das in Benzylidenmalonester und 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on zerfällt. Es findet also ein Arylmethylentransfer [65)] statt in der Weise, daß die Arylmethylengruppe vom Arylidenpyrazolon 34 auf den Malonester übertragen wird.

Die Durchführung der Reaktion ebenfalls in Alkohol, jedoch bei Raumtemperatur unter NaOH-Katalyse sowie in Benzol mit

Triton B als Katalysator, führt in guten Ausbeuten zu 37 als alleinigem Produkt. In keinem Falle lassen sich Ringschluß-reaktionen beobachten. Bei 37 handelt es sich um farblose kristalline Substanzen, die spektroskopisch untersucht werden.



	Ar	R
a	p-CH_3-C_6H_4	CH_3
b	p-CH_3O-C_6H_4	CH_3
c	p-CH_3-C_6H_4	C_2H_5

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 37a in DMSO-d_6 erscheint außer dem Multiplett der aromatischen Protonen das für die Enolform erwartete AB-System für die Protonen am C-1' und C-2' mit einer Kopplungskonstanten von J_{AB} = 11 Hz. Das Enolproton wird bei 10,97 ppm als verbreitertes Singulett registriert, während die beiden Estermethylgruppen als zwei Signale bei 3,57 ppm und 3,40 ppm auftreten. Dagegen fallen die Signale für die Methylgruppe am Phenylring und am Pyrazolonring zusammen und erscheinen als Singulett bei 2,27 ppm.

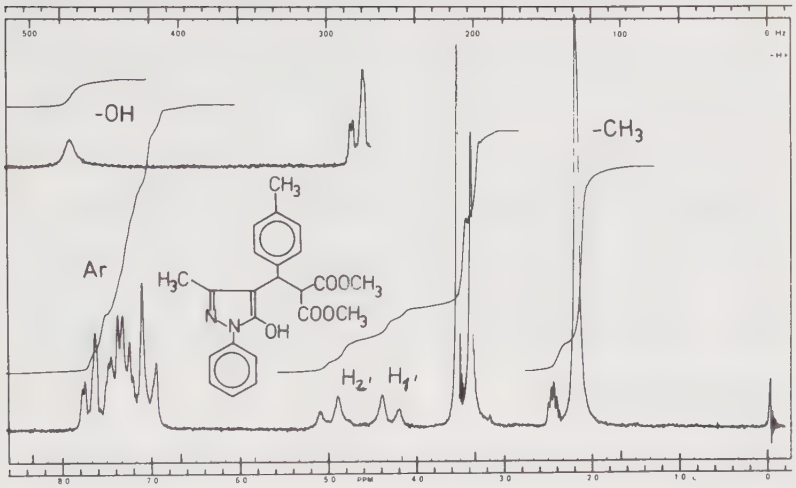


Abb. 16 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 4(2,2- Dimethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 37a in D_6-DMSO

Die Malonesteraddition führt zur Bildung von zwei Enantiomeren, da am C-1' ein chirales Zentrum entstanden ist. Durch dieses werden die beiden benachbarten Estermethylgruppen diastereotop, was die Nichtäquivalenz dieser Gruppen verursacht.

In den IR-Spektren treten eine Carbonylgruppe bei 1752 cm^{-1} sowie die für diese Verbindungsklasse typische breite Absorption zwischen 3300 cm^{-1} und 2300 cm^{-1} auf [66].

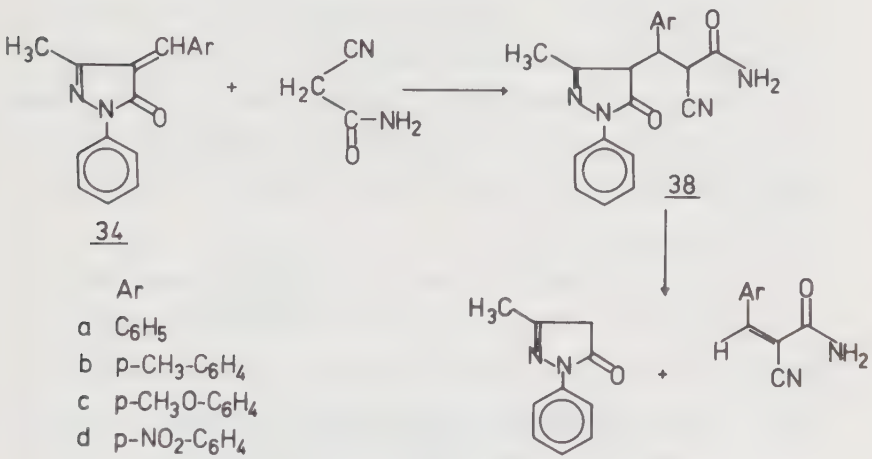
III.1.2.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.2.

Nachdem Alkali katalysierte Cyclisierungsversuche von 37 zum Lacton gescheitert waren, sollte versucht werden in saurem Milieu einen Ringschluß zu erreichen. Dazu wurden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen Umsetzungen in Salzsäure, Schwefelsäure, Bortrifluorid/Ether sowie Acetanhydrid/Schwefelsäure durchgeführt. Die Substanz erwies sich jedoch als stabil, es konnte in allen Fällen lediglich die Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden.

III.1.3. Umsetzung von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanacetamid

Erwartungsgemäß reagiert 34 bei Basenkatalyse auch mit Cyanacetamid. Theoretisch sollte das zunächst gebildete Addukt 38 zum entsprechenden 4H-Pyran- oder zum Pyridonderivat cyclisieren können. Führt man die Reaktion in siedendem Methanol durch, so entfärbt sich die tiefrote Lösung auf Zugabe einer katalytischen Menge frisch bereiteter Natriummethylat-Lösung nach kurzer Zeit. Das beim Abkühlen nach 30minütiger Reaktionszeit auskristallisierende Produkt erweist sich als uneinheitlich, wie aus dem IR-Spektrum ersichtlich ist, wo zwei Banden bei 2200 cm^{-1} für konjugiertes Nitril und bei 2240 cm^{-1} für nicht konjugiertes Nitril auftreten. Verlängert man die Reaktionszeit auf mehrere Stunden, so erhält man lediglich ein Produkt, dessen IR-Spektrum nur noch eine Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} aufweist.

Dieses konnte als Benzylidencyanacetamid identifiziert werden, dessen Bildung ebenfalls über einen Arylmethylentransfer (s.S. 57) erklärt werden kann.



34

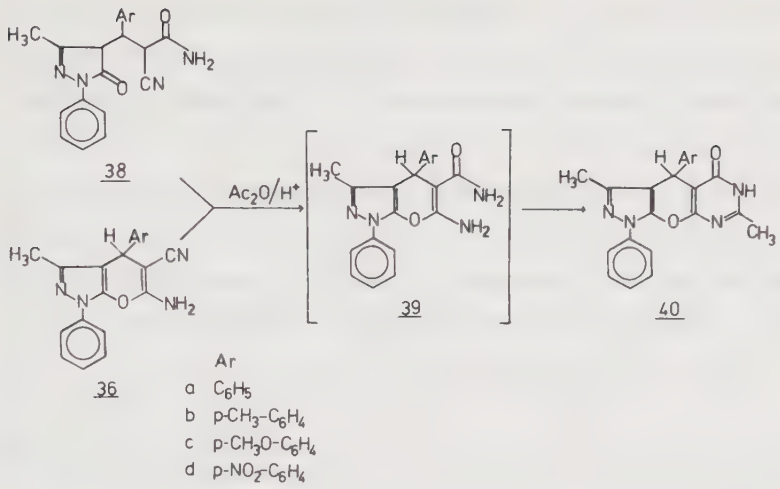
	Ar
a	C_6H_5
b	p-CH_3-C_6H_4
c	p-CH_3O-C_6H_4
d	p-NO_2-C_6H_4

Um den Zerfall des Adduktes 38 zu verhindern, wurden mildere Reaktionsbedingungen gewählt. Dabei zeigte sich, daß die Verwendung von NaOH als Base und die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur zu befriedigenden Ausbeuten an 38 führt. Die Spektren entsprechen den Erwartungen; so weist im IR-Spektrum eine zu größeren Wellenzahlen verschobene Bande auf die nicht konjugierte Nitrilgruppe hin. Wie beim Malonsäuredinitril- 35 und Malonesteraddukt 37 ist auch hier das ^{1}H-NMR-Spektrum charakterisiert durch das Auftreten eines AB-Systems mit einer Kopplungskonstanten von J = 11 Hz.

III.1.3.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.3.

Nachdem Cyclisierungsversuche wie beim Malonesteraddukt 37 sowohl im Alkalischen als auch im Sauren gescheitert waren, sollte durch Reaktion von 38 in Acetanhydrid bei Siedetemperatur ein Ringschluß erreicht werden. Auf Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zur farblosen Reaktionslösung färbt sich diese langsam dunkelrot. Beim Abkühlen bzw. Einengen bildet sich ein farbloser Niederschlag, der spektroskopisch untersucht wird.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt unter anderem ein Signal bei ca. 5 ppm für ein Proton, was auf das Entstehen eines 4H-Pyranringes hinweist, da an gleicher Stelle auch das 4H-Proton der 4H-Pyranverbindung 36 zur Resonanz kam. Außerdem beweist eine zweite Methylgruppe bei ca. 2 ppm, daß eine Reaktion mit Acetanhydrid stattgefunden hat. Da auch im IR-Spektrum auffällige Ähnlichkeiten mit dem Spektrum von 9 zu erkennen sind, legen diese Befunde, zusammen mit Elementaranalyse und Massenspektrum, die Vermutung nahe, daß auch hier ein entsprechendes kondensiertes Pyrimidonderivat entstanden ist. Die Reaktion sollte primär über einen Ringschluß zu 39 abgelaufen sein, aus dem dann durch Acetylierung und nochmalige Cyclisierung das Pyrimidon 40 entsteht. Geht man davon aus, daß diese Annahme richtig ist, so müßte eine Umsetzung von 36 mit Acetanhydrid über das gemeinsame, nicht zu isolierende Zwischenprodukt 39, zum selben Endprodukt führen. Dies ist tatsächlich der Fall und kann als Beweis dafür gelten, daß wirklich das Pyrimidonderivat 40 entstanden ist.

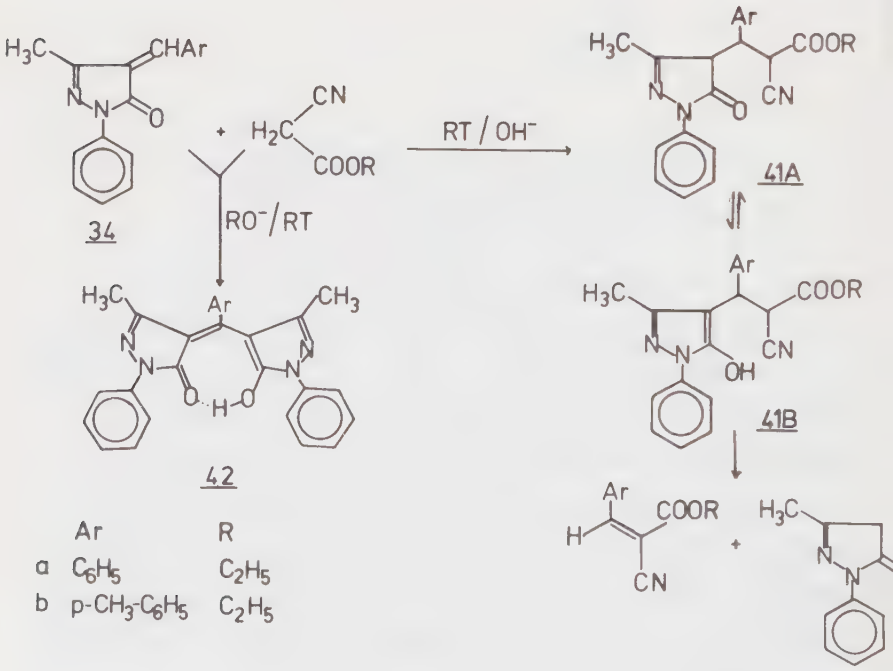


III.1.4. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanessigsäureestern

Setzt man Cyanessigester mit 34 in der Siedehitze unter Alkoholatkatalyse um, so erfolgt auch in diesem Falle ein Arylmethylentransfer und man erhält als Produkte Arylidencyanessigester und 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on. Um das bei dieser Reaktion zunächst entstandene Addukt 41 zu isolieren, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur, ebenfalls unter Alkoholatkatalyse durchgeführt. Die Spektren zeigen jedoch, daß auch bei diesen Bedingungen 41 nicht zu erhalten ist. Vielmehr handelt es sich bei der entstandenen farblosen Verbindung um das Dimerisierungsprodukt 42, das auf anderem Wege bereits von mehreren Autoren dargestellt wurde [67-69]. So entsteht es beispielsweise als Nebenprodukt bei der Syn-

these des 4-Aryliden-5-pyrazolon 34 nach Desimoni [63]. Kürzlich fand Hänsel [70], daß 42 als Z-s-cis Form unter Ausbildung eines ungewöhnlichen Achtring-Protonenchelatkomplexes vorliegt.

Wie nach den vorhergegangenen Versuchen zu erwarten, gelang die Darstellung von 41 bei der Umsetzung unter Katalyse von NaOH bei Raumtemperatur. Es handelt sich um farblose Produkte, deren Spektren im folgenden diskutiert werden sollen.



	Ar	R
a	C_6H_5	C_2H_5
b	p-CH_3-C_6H_5	C_2H_5

Das in D_6-DMSO aufgenommene ^{1}H-NMR-Spektrum von 41b zeigt die neun aromatischen Protonen als Multiplett von 7 ppm bis 8 ppm und das OH Proton der Enolform als stark verbreitertes Singulett bei 11,2 ppm. Für die beiden Protonen am C-1' und C-2' erscheint das erwartete AB-System, dessen B-Teil allerdings von den Methylenprotonen des Esters überlagert wird. Deutlich zu erkennen ist dagegen der A-Teil mit Signalen bei 5,05 ppm und 5,23 ppm und einer Kopplungskonstanten von J_{AB} = 11 Hz. Da das Molekül zwei chirale Kohlenstoffatome (C-1', C-2') besitzt, führt das zu vier Isomeren, von denen

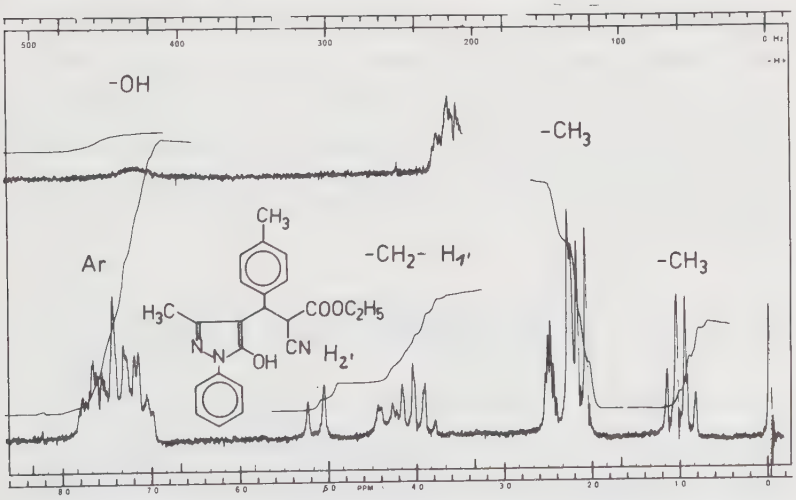


Abb. 17 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 4(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 41b in D_6-DMSO

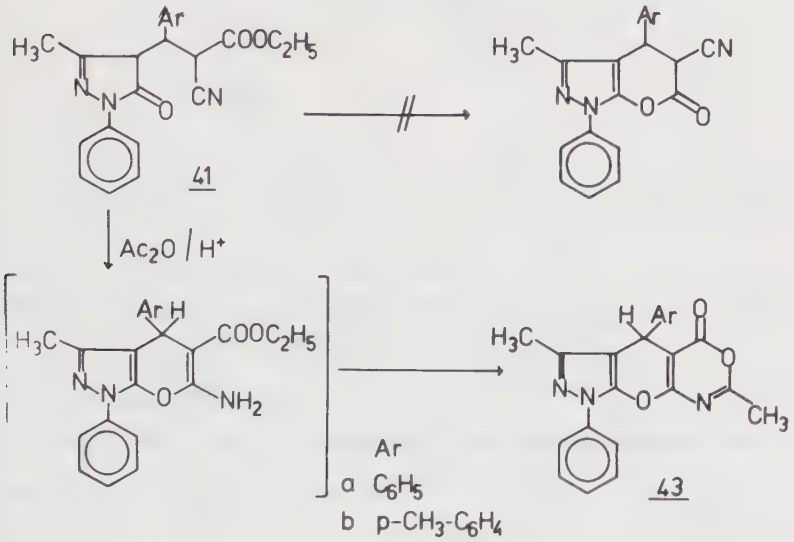
zwei Enantiomere, die übrigen Diastereomere sind. Diastereomere unterscheiden sich im Gegensatz zu Enantiomeren in physikalisch-chemischer Hinsicht. Dies zeigt sich auch am Auf-

treten zweier Quartetts für die Methylenprotonen des Esters, die von 3,77 ppm bis 4,5 ppm zusammen mit den beiden Signalen für das Proton am C-1' erscheinen. Wegen der sehr komplexen Aufspaltung dieser Signalgruppe sind die einzelnen Peaks nur schwer zuzuordnen. Die beiden Methylgruppen werden als drei Singuletts registriert, von denen das schwach aufgespaltene bei 2,27 ppm die Methylgruppe am Phenylring und die beiden anderen bei 2,18 ppm und 2,08 ppm die Methylprotonen am Pyrazolonring charakterisieren. Auch diese Aufspaltung ist auf das Vorliegen eines Diastereomerengemisches zurückzuführen, denn, wie Modellbetrachtungen zeigen, führt eine unterschiedliche Konfiguration an den chiralen Zentren zu verschiedenen Anisotropieeffekten auf diese Methylgruppe. Wie zu erwarten erscheinen auch die Methylprotonen des Esters als zwei Tripletts von 0,83 ppm bis 1,15 ppm.

III.1.4.1. Cyclisierungsversuche des Produktes von III.1.4.

Eine Cyclisierung der Addukte 41 zu den entsprechenden Lactonen, wie sie im Falle der Cyanessigesteraddukte an die Arylidentetralone 6 möglich war, gelang weder unter Säure- noch unter Basenkatalyse. Erhitzt man dagegen eine Lösung von 41 unter Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zum Sieden, so lassen sich nach 2stündiger Reaktionszeit aus der dunkelrot gefärbten Lösung farblose Kristalle gewinnen. Spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß hier ein Produkt isoliert werden konnte, das analog dem bei der

Umsetzung von 13 mit Ac_2O/H_2SO_4 entstandenen ist. Auch in diesem Falle hatte also eine Reaktion mit dem Lösungsmittel stattgefunden. In zwei aufeinander folgenden Cyclisierungsreaktionen wurde primär das 4H-Pyranderivat gebildet, das dann unter N-Acetylierung zum Endprodukt, dem Sechsringlacton 43 weiterreagierte.



Im IR-Spektrum von 43 erscheint als stärkste Bande des gesamten Spektrums erwartungsgemäß bei 1750 cm^{-1} die Carbonylabsorption des Sechsringlactons. Die beiden Banden bei 1640 cm^{-1} und 1605 cm^{-1} deuten auf C=N- bzw. C=C-Doppelbindungen hin.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 43b in Trifluoressigsäure zeigt nur drei Signalgruppen. Außer den beiden scharfen Singuletts bei 7,72 ppm und 7,23 ppm für die neun aromatischen Protonen

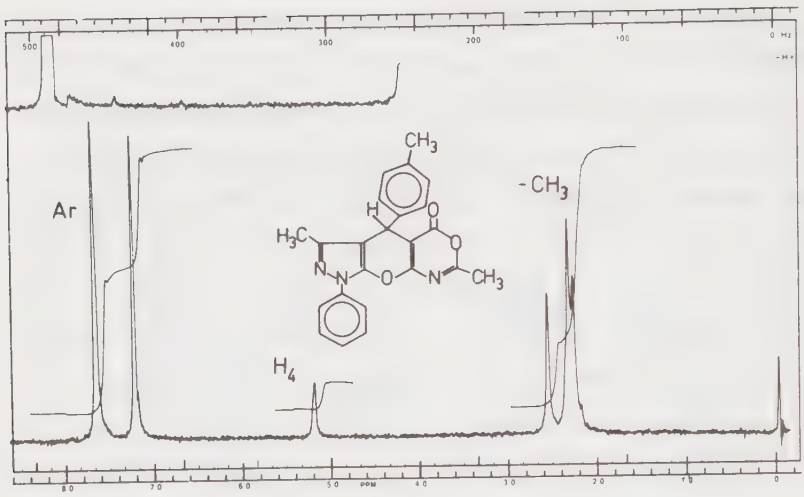


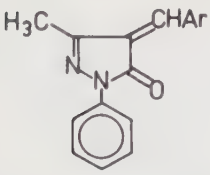
Abb. 18 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methylphenyl-oxazino[4',5':5,6]4H-pyrano[2,3-c]pyrazol 43b in CF_3COOH

erscheint bei 5,22 ppm ein Peak, der dem 4H-Proton des Pyranringes zuzuordnen ist. Die drei Methylgruppen werden durch die Signale bei 2,60 ppm, 2,35 ppm und 2,30 ppm charakterisiert.

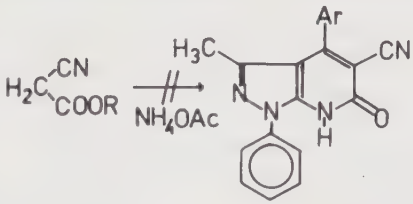
III.1.4.2. Umsetzungen von 4-Aryliden-5-pyrazolonen mit Cyanessigester in Gegenwart von Ammoniumacetat

Die von Sammour [25] beschriebene Reaktion zwischen α,β-ungesättigten Verbindungen, Cyanessigester und Ammoniumacetat, die im Falle des Arylidentetralons 6 zur Bildung des Pyridons 12 geführt hatte (s.S. 25), wurde auch mit Aryliden-

pyrazolonen am Beispiel des 3-Methyl-4-p-chlorbenzyliden-pyrazol-5-on durchgeführt. Das bei analogem Reaktionsverlauf zu erwartende Produkt hätte Struktur 44.



34

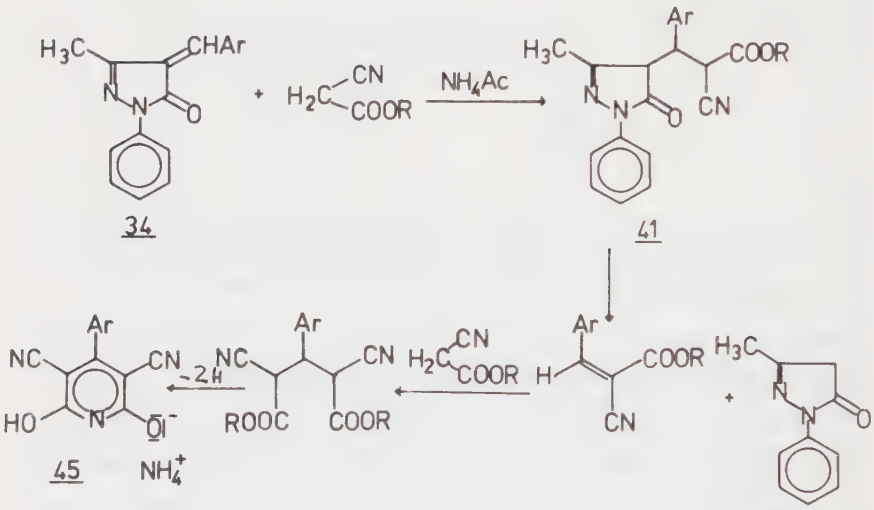


44

Erwärmt man eine Mischung von 34, Cyanessigester und Ammoniumacetat mehrere Stunden auf ca. 140° C und behandelt das Reaktionsprodukt anschließend mit heißem Ethanol, so erhält man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 320 - 325° C.

Das IR-Spektrum zeigt breite unscharfe Banden im Bereich zwischen ca. 3300 cm^{-1} und 2750 cm^{-1}, wie sie für N-H-Absorptionen von Ammoniumsalzen charakteristisch sind. Eine Schwingung bei 2204 cm^{-1} deutet auf eine konjugierte Nitrilgruppe hin. Schon anhand dieses Spektrums kann also Struktur 44 ausgeschlossen werden, was durch das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigt wird. Das Auftreten eines Singuletts für nur vier aromatische Protonen bei 7,5 ppm und das Fehlen des Methylsignals bei ca. 2 ppm zeigt, daß eine Abspaltung des Pyrazolonringes erfolgt sein muß. Bei 7,93 ppm, 7,1 ppm und 6,23 ppm bilden drei verbreiterte Signale ein Triplett mit einer Kopplungskonstanten von J_{NH} = 50 Hz, was zusammen mit den oben erwähnten Banden im IR-Spektrum auf das Vorliegen eines Ammoniumsalzes hinweist [71]. Ein weiteres Signal bei

10,23 ppm ist einem NH- oder OH-Proton zuzuordnen. Zusammen mit der Elementaranalyse, die eine Summenformel von $C_{13}H_9N_4O_2Cl$ ergibt, sprechen diese Daten für Struktur 45, für deren Bildung folgendes angenommen werden kann.



Ar= p-Cl-C_6H_4
R= CH_3

Primär erfolgt Addition des Cyanessigesters an die exocyclische Doppelbindung des 3-Methyl-1-phenyl-4-p-chlorbenzylidenpyrazol-5-on. Das daraus resultierende Addukt zerfällt unter Bildung von 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on und p-Chlorbenzylidencyanessigester, an den ein weiteres Molekül Cyanessigester addiert wird. Die anschließende Cyclisierung führt zum Ammoniumsalz des 3,5-Dicyano-2,6-

dihydroxi-4-p-chlorphenylpyridin 45. Diese und am Phenylring in p-Stellung unterschiedlich substituierte Substanzen wurden bereits von Nagai und Hirata [72] durch Umsetzung von Benzaldehydderivaten mit Cyanessigester in ammoniakalischem Ethanol dargestellt. Aus diesem Grunde wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet.

III.1.5. Pharmakologische Tests

Die pharmakologisch interessante Pyrazolonstruktur war Anlaß zur Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der dargestellten Substanzen. Bei Tierversuchen (Maus, Ratte) mit den Verbindungen 38 und 40 bezüglich der Wirkung auf Zentralnervensystem, Herz und Kreislauf ergaben sich jedoch keinerlei Hinweise auf eine pharmakologisch brauchbare Wirksamkeit. Ebenfalls negativ verliefen Tests auf immunologische sowie chemotherapeutische Aktivität.

Bei Betrachtung der Struktur der therapeutisch genutzten Pyrazolonderivate wird deutlich, daß dort der Grundkörper lediglich an den Stickstoffatomen durch Aromaten substituiert ist. Möglicherweise führt eine aromatische Substitution an anderer Stelle des Moleküls, wie in den dargestellten Verbindungen, zu einer Konkurrenzreaktion beider Aromaten um die Bindung am physiologischen Rezeptor, was die pharmakologische Unwirksamkeit erklären könnte.

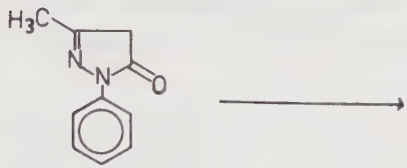
Es war deshalb naheliegend, für die weiteren Untersuchungen solche Pyrazolonderivate zu verwenden, die am exocyclischen Kohlenstoff keinen aromatischen Substituenten besitzen.

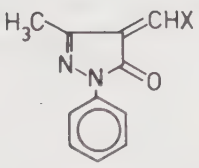
III.2. Reaktionen weiterer 4-Methylensubstituierter Pyrazol-5-one

Als weitere α,β-ungesättigte Pyrazolonderivate habe ich 4-Dimethylaminomethylen-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on (46a) sowie die entsprechenden 4-Aminomethylen- 46b und 4-Hydroximethylenderivate 46c eingesetzt. Es erschien mir interessant, ob diese mit CH-aciden Komponenten analog den Arylidenpyrazolonen 34 isolierbare Additionsverbindungen bilden oder ob sie unter Abspaltung der funktionellen Gruppe am exocyclischen Kohlenstoff neue ungesättigte Verbindungen ergeben, wie dies bei den Addukten an Hydroximethylentetralon 18 der Fall war. Weiter ist von Interesse, welcher Art die möglicherweise zu erwartenden Ringschlußreaktionen sein werden.

Die Darstellung von 46a erfolgte durch Umsetzung von 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on mit Dimethylformamid in Gegenwart von $POCl_3$ [73,74], während das 4-Aminomethylenderivat 46b nach der Methode von Kreutzberger [75] durch Umsetzung mit s-Triazin erhalten wurde. Durch Behandlung mit NaOH läßt sich 46a in das 4-Hydroximethylenderivat 46c überführen [76]. Bei all diesen Reaktionen tritt als Nebenprodukt das Dimere 4,4'-Methenyl-bis- 3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 47 auf, das bereits früher bei der Reaktion von 3-Methyl-1-

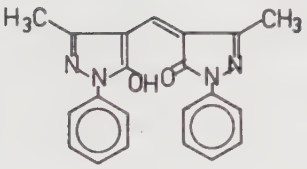
phenylpyrazol-5-on mit Orthoameisensäureestern [77-80], Formamid [81-85] sowie anderen Formylierungsmitteln [86-89] teils unerwartet erhalten,teils gezielt als Farbstoff dargestellt wurde.





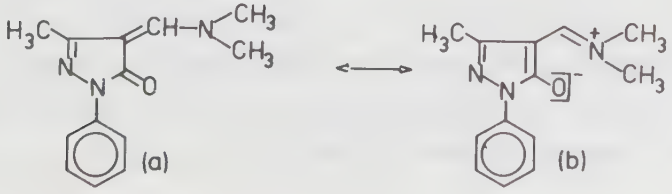
46

46	X
a	$N(CH_3)_2$
b	NH_2
c	OH



47

Die Methylprotonen der Dimethylaminogruppe von 46a ergeben im ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) bei 37° C zwei Resonanzsignale gleicher Intensität mit einem Abstand von $\delta\upsilon$ = 27 Hz. Diese Beobachtung läßt sich als Folge einer behinderten Rotation um die C-N-Bindung erklären und zeigt ihren hohen Doppelbindungscharakter, der durch die Mesomerie (a)⟷(b) symbolisiert wird.



Die Energiebarriere wurde durch Bestimmung der Koaleszenztemperatur T_c mit Hilfe der Eyringgleichung näherungsweise berechnet. Für $T_c = 82 \pm 2^{\circ}$ C und $\delta\upsilon = 27$ Hz ergab sich eine Aktivierungsenergie von $\Delta G^{\neq} = 18{,}00 \pm 0{,}11$ kcal/Mol $\hat{=}$ 75,36 kJ/Mol. Die Meßmethode und die rechnerische Auswertung über die Näherungslösung

$$\Delta G^{\neq} = 4{,}57\ T_c \left(9{,}97 + \log \frac{T_c}{\delta\upsilon}\right) \left[\text{cal/Mol}\right]$$

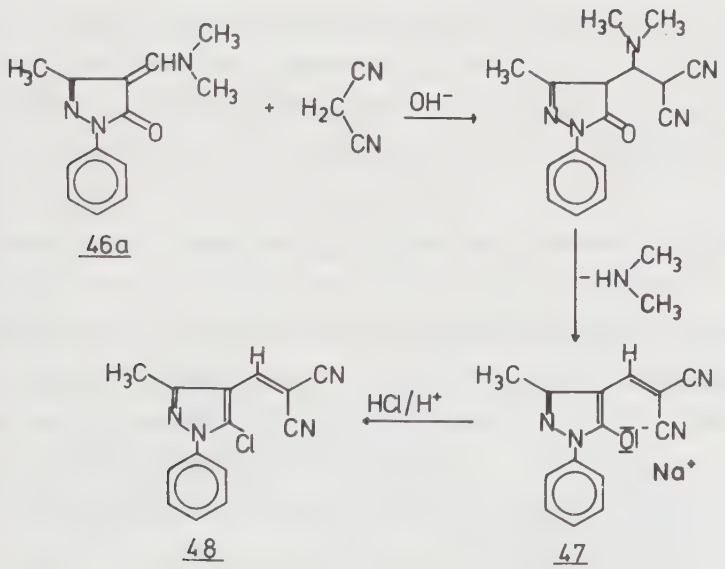
(T_c = Koaleszenztemperatur, $\delta\upsilon$ = Differenz der chemischen Verschiebung) nach Günther [71] sind im praktischen Teil beschrieben (s. Seite 155). Eine Behinderung der Rotation um die C-N-Bindung der entsprechenden Aminomethylenverbindung 46b wurde bereits früher von Kurkovskaya et al. [90] beobachtet.

III.2.1. Umsetzungen von 46a mit Malonsäuredinitril

Versetzt man eine Suspension von 46a in Ethanol bei Raumtemperatur mit Malonsäuredinitril und katalytischen Mengen ethanolischer Natronlauge, so geht 46a bald in Lösung, und die Mischung färbt sich gelbrot. Dabei treten Lackmuspapier blau färbende Dämpfe auf, die ammoniakalisch riechen. Dies weist auf eine Abspaltung der Dimethylaminogruppe hin. Hydrolysiert man die Lösung nach einer Stunde bei pH = 3, so erhält man in guter Ausbeute hellgelbe Kristalle, die aus Ethanol umkristallisiert werden können.

Im IR-Spektrum weisen Banden bei 2220 cm^{-1} und 1595 cm^{-1} auf eine konjugierte Nitrilgruppe und eine C=C-Doppelbindung hin.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum weist lediglich drei scharfe Signale bei 7,73 ppm für ein olefinisches, bei 7,60 ppm für fünf aromatische und bei 2,55 ppm für drei Methylprotonen auf.

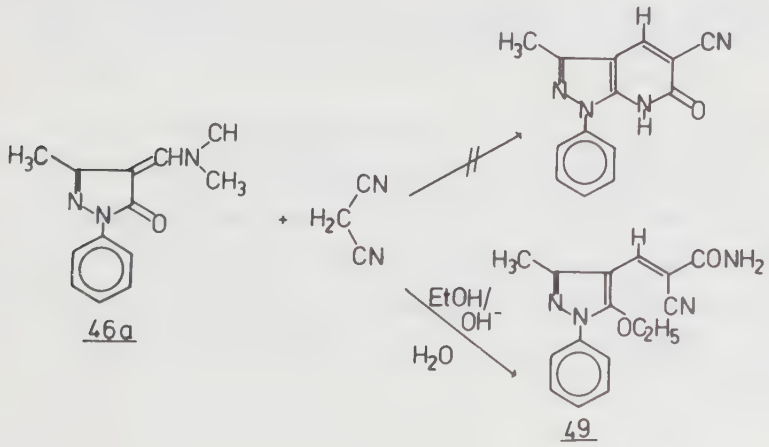


Aus diesen Daten kann darauf geschlossen werden, daß nach erfolgter Addition des Malonsäuredinitrils unter Einwirkung der Base Amineliminierung erfolgt und so das primär entstandene Addukt in 47 übergeht. Diese Verbindung 47 läßt sich jedoch weder mit dem IR-Spektrum noch dem NMR-Spektrum vereinbaren, da zum einen Carbonylabsorptionen fehlen und zum

anderen das C-H- bzw. das OH-Proton der Enolform nicht auftritt. Aufschluß über die Struktur der entstandenen Verbindung liefert die Elementaranalyse, die eine Bruttoformel von $C_{14}H_9N_4Cl$ ergibt. Das im Molekül vorhandene Chlor muß aus einer Reaktion mit der zum Ansäuern verwendeten Salzsäure stammen. Die Bildung des Endproduktes 48 ist also über eine Substitution der OH-Gruppe der enolisierten Form von 47 durch Chlor zu formulieren. Zur Sicherung der Struktur wurden ^{13}C-NMR spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Die Zuordnung der Signale ist im praktischen Teil (Seite 156) bzw. im Kapitel III.2.4. beschrieben.

Vor der weiteren Umsetzung von 48 zum Zwecke einer Cyclisierung sollte zunächst versucht werden, auf direktem Wege aus 46a und Malonsäuredinitril einen Ringschluß zu erreichen. Dazu wurde die Reaktionszeit unter sonst gleichen Bedingungen auf drei Stunden verlängert und die Hydrolyse im Alkalischen durchgeführt. Auch in diesem Falle lassen sich hellgelbe Kristalle isolieren, deren Spektren sich von den Spektren von 48 jedoch charakteristisch unterscheiden. So findet man im IR-Spektrum neben einer Nitrilschwingung bei 2205 cm^{-1} auch Banden im NH- und Carbonylabsorptionsbereich, was zunächst auf einen Ringschluß zum Pyridon hinweist, wie er in Analogie zu Untersuchungen von Junek [91] denkbar wäre. Dieser Annahme widerspricht jedoch das ^1H-NMR-Spektrum. Dort erscheinen neben den erwarteten Signalen für die aromatischen- und die Methylprotonen das Quartett und Triplett einer Ethyl-

gruppe und ein verbreitertes Singulett bei ca. 9,5 ppm, dessen Integrierung eine Intensität von zwei Protonen ergibt. Zusammen mit dem IR-Spektrum deutet dieses Signal auf das Vorliegen einer Carboxamidgruppierung hin. Offensichtlich haben hier nach erfolgter Addition und Dimethylamineliminierung die Verseifung einer Nitrilgruppe zum Säureamid und die Substitution der OH- durch die Ethoxigruppe des Lösungsmittels stattgefunden. Zusammen mit der Elementaranalyse sprechen diese Befunde für Struktur 49. Diese ermöglicht auf Grund der unterschiedlichen Substitution an der Ethenylgruppe das Vorliegen zweier Diastereomerer. Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum, in dem keine Verdoppelung der Resonanzsignale auftritt, ist zu entnehmen, daß scheinbar nur eines der beiden denkbaren Diastereomeren isoliert wurde. Eine exakte Festlegung der Struktur ist mit den bekannten spektroskopischen Daten nicht möglich, jedoch sollte wegen der geringeren Beanspruchung der Nitril- gegenüber der Carboxamidgruppe die E-Form wahrscheinlicher sein (vgl. auch S. 88).



III.2.1.1. Cyclisierungsreaktionen der Produkte aus III.2.1.

Da sowohl die Verlängerung der Reaktionszeit als auch die Behandlung mit Säure nicht zu den gewünschten Cyclisierungsprodukten geführt hatten, sollte nun versucht werden, in saurem Milieu unter etwas drastischeren Reaktionsbedingungen einen Ringschluß zu erreichen. Dazu wurden 48 und 49 in Ethanol mit einigen Millilitern konzentrierter Salzsäure zum Sieden erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden blaßgelben Kristalle zeigen identische IR-Spektren.

Dort findet man zwei charakteristische Banden im Carbonylabsorptionsbereich bei 1741 cm^{-1} und 1672 cm^{-1}, die auf eine Ester- bzw. Lacton-gruppierung und auf die Carbonylschwingung eines Säureamids hinweisen. Letzteres wird bestätigt durch zwei weitere Banden bei 3420 cm^{-1} und 3160 cm^{-1}, die NH-Valenzschwingungen zuzuordnen sind.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt außer dem Singulett für die Methylgruppe des Pyrazolons das Multiplett der aromatischen Protonen in dem zu erwartenden Bereich. Allerdings ergibt die Integrierung dieses Bereichs eine Intensität von sieben Protonen, was zeigt, daß hier außer den fünf aromatischen weitere zwei Protonen zur Resonanz kommen. Nach dem Schütteln der Probe mit D_2O verringert sich die Intensität, wie erwartet, auf fünf und beweist damit, zusammen mit dem IR-Spektrum, daß es sich bei den ausgetauschten um die Protonen einer NH_2-Gruppe handeln muß. Bei ca. 9 ppm wird ein weiteres Singulett für ein olefinisches Proton registriert.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigt die nach diesen Daten vermutete Struktur 50. Im entkoppelten Spektrum findet sich die zu erwartende Anzahl von 12 Signalen, deren Zuordnung sich aus Abb. 19 ergibt. Die Werte der chemischen Verschiebung der einzelnen Peaks sind im praktischen Teil beschrieben (Seite 159), während im Kapitel III.2.4. (Seite 90) die Resonanzfrequenzen der Kohlenstoffatome C-4 und C-5 mit denen anderer Verbindungen verglichen werden.

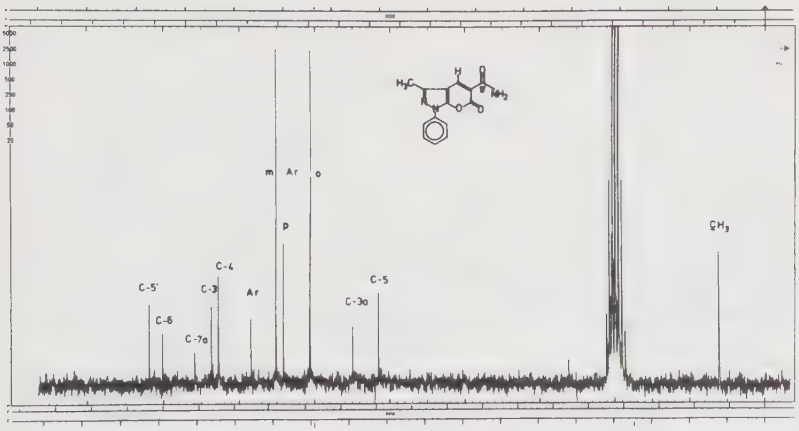
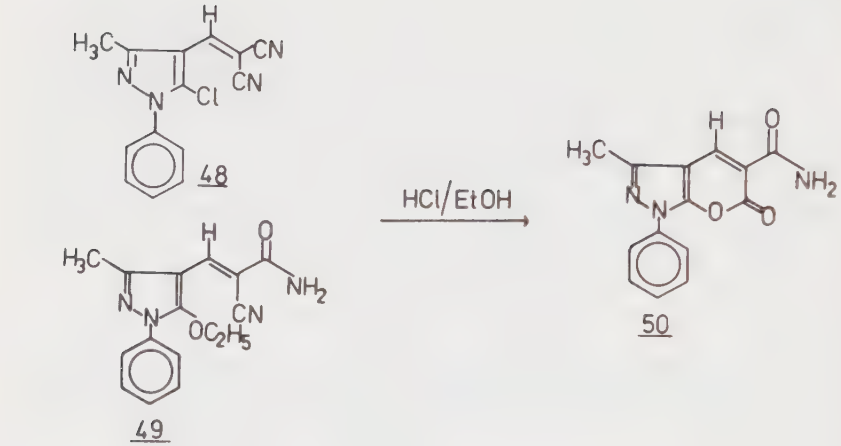


Abb. 19 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 5-Carboxamido-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano [2,3-c] pyrazol 50 in D_6-DMSO

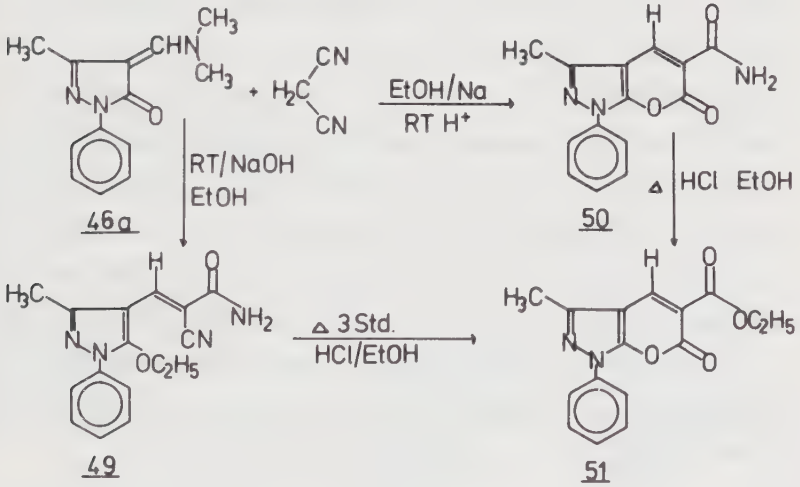


Der Bildungsweg von 50 ist zu verstehen über eine Verseifung der Nitrilgruppe in 49 mit anschließender Cyclisierung unter Ethanolabspaltung zum Lacton, während bei 48 zudem eine Verseifung der zweiten Nitrilgruppe zum Carboxamid stattfindet.

Die Darstellung von 50 gelingt auch direkt aus 46a und Malonsäuredinitril, wenn die Reaktion in Ethanol bei Raumtemperatur unter Alkoholatkatalyse durchgeführt wird.

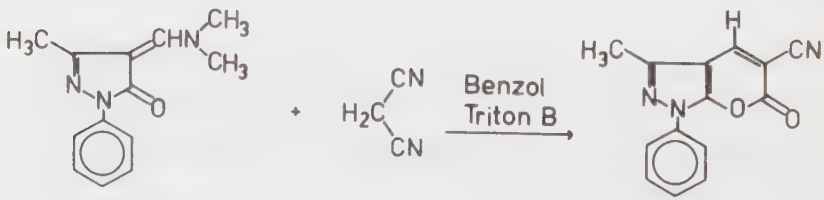
Versetzt man dagegen eine Lösung von 49 in Ethanol mit konzentrierter Salzsäure und hält das Reaktionsgemisch mehrere Stunden am Sieden, so erhält man kräftiggelbe Kristalle, deren Schmelzpunkt sich von dem der Verbindung 50 unterscheidet.

Die spektroskopischen Daten zeigen, daß sich in diesem Falle primär das Lacton 50 gebildet haben muß, das dann unter Verseifung der Carboxamidgruppe zum Ethylester in Verbindung 51 übergeführt wurde. Dies wird deutlich am Auftreten der für Ethylgruppen charakteristischen Resonanzsignale im ^{1}H-NMR-Spektrum und zweier Carbonylbanden im IR-Spektrum bei 1780 cm^{-1} und 1710 cm^{-1}. Die im Spektrum von 50 auffallenden NH-Valenzschwingungen fehlen hier.



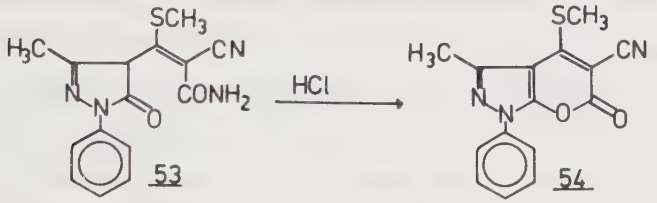
Wenn bei dieser Reaktion als Zwischenprodukt Verbindung 50 postuliert wurde, so sollte diese durch Behandlung mit ethanolischer Säure ebenfalls in 51 überzuführen sein. Dies ist auch tatsächlich der Fall.

Da es bei den bisher durchgeführten Umsetzungen nicht gelungen war, eine Cyclisierung zu erreichen, ohne daß Verseifung der Nitrilgruppe eintrat, war es naheliegend, unter weiterer Variation der Reaktionsbedingungen zu versuchen, diese Verseifung zu verhindern. Dazu wurde die Reaktion bei Raumtemperatur in Benzol unter Zusatz katalytischer Mengen Triton B ^{R} durchgeführt. Am auftretenden Geruch ist zu erkennen, daß Dimethylaminabspaltung stattfindet. Die gelbrote Lösung wird am Rotavapor eingeengt und der schmierige Rückstand mit verdünnter Essigsäure aufgenommen, aus der nach einiger Zeit eine gelbe Substanz auskristallisiert. Im IR-Spektrum weisen zwei intensive Schwingungen bei 2220 cm^{-1} und 1755 cm^{-1} auf konjugiertes Nitril und eine Ester- bzw. Lactongruppierung hin, was den Schluß auf eine Verbindung der Struktur 52 zuläßt. Die Elementaranalyse, die eine Summenformel von $C_{14}H_9N_3O_2$ ergibt, und das ^{1}H-NMR-Spektrum bestätigen diese Vermutung. So finden sich hier lediglich die drei zu erwartenden Signalgruppen, nämlich ein Singulett für die Methyl-, ein Multiplett für die aromatischen und ein weiteres Singulett für ein olefinisches Proton.

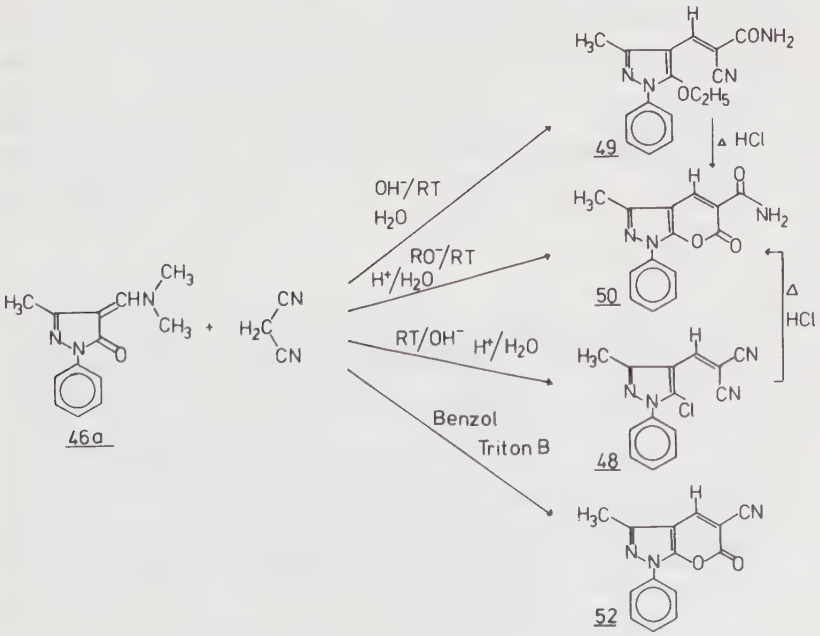


46a 52

Alle drei Cyclisierungsprodukte der Reaktion von 46a mit Malonsäuredinitril weisen demzufolge Lactonstruktur auf. In keinem Falle gelang es,Pyridonderivate zu isolieren, wie sie nach Junek [91] zu erwarten wären. Meine Ergebnisse stehen vielmehr im Einklang mit den jüngst veröffentlichten Versuchen von Kumar et al. [92], die durch Behandlung von 53 mit Salzsäure eine Lactonisierung zu 54 beobachteten.

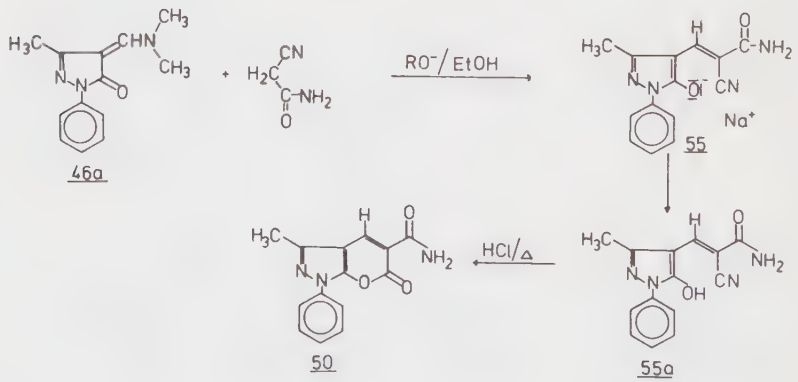


Das folgende Schema gibt eine Übersicht über sämtliche Reaktionen von 46a mit Malonsäuredinitril.



III.2.2. Umsetzungen von 46a mit Cyanacetamid

Gibt man zu einer Lösung von 46a und Cyanacetamid in Ethanol molare Mengen einer Natriummethylatlösung, so entwickeln sich Dimethylamindämpfe,und nach kurzer Zeit scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der in der Bunsenflamme eine intensive gelbe Färbung ergibt. Dies zusammen mit der Tatsache, daß der Niederschlag wasserlöslich ist, spricht dafür, daß es sich bei der isolierten Verbindung um das Natriumsalz 55 handelt. Säuert man eine in verdünntem Ethanol gelöste Probe vorsichtig mit Salzsäure an, fällt ebenfalls ein gelber Niederschlag aus, der als die freie Säure 55a identifiziert werden konnte. Ein Erhitzen der angesäuerten Probe führt zu dem schon durch Umsetzung von 46a mit Malonsäuredinitril erhaltenen Lacton 50.



46a 55 50 55a

Die Spektren von 55, das mit einem Mol Ethanol kristallisiert und 55a entsprechen den Erwartungen. So treten in den IR-Spektren beider Substanzen Nitril-, NH- und Carbonylschwingungen auf. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) von 55 zeigt die NH_2-Protonen als verbreitertes Singulett bei 6,67 ppm, während ihr Resonanzsignal im Spektrum von 55a von dem Multiplett der aromatischen Protonen überlagert wird, was durch Schütteln der Probe mit D_2O bewiesen werden kann. Dabei verringert sich die Intensität dieses Bereichs von sieben auf fünf Protonen. Die übrigen Signale erscheinen bei den zu erwartenden Frequenzen.

Die unterschiedlichen Substituenten an der Ethenylgruppe ermöglichen auch hier E,Z-Isomere. Die Tatsache, daß im ^{1}H-NMR-Spektrum eine Verdoppelung der Resonanzen nicht beobachtet wird, macht das Vorliegen nur eines Diastereomeren wahrscheinlich. Dies wird durch das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigt, wo ebenfalls lediglich die für ein Isomeres zu erwartende Anzahl von 14 Signalen auftritt. Die Spektrendiskussion erfolgt im Kapitel III.2.4. (Seite 90).

III.2.3. Umsetzungen von 46a mit Cyanessigsäureethylester

Setzt man 46a mit Cyanessigsäureethylester unter den gleichen Bedingungen wie mit Cyanacetamid um, so erhält man nach kurzer Zeit ebenfalls einen gelben Niederschlag, der sich auch hier als das entsprechende Natriumsalz 56 identifizieren läßt. Beim Ansäuern des in verdünntem Ethanol gelösten

Salzes entsteht nicht die zu erwartende freie Säure, sondern es erfolgt außerdem Verseifung der Nitrilgruppe zum Säureamid, so daß eine Verbindung der Struktur 57 resultiert (S. 89).

Ihr ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt die Ethylgruppe als Triplett und Quartett bei 1,37 ppm bzw. 4,31 ppm und die Methylprotonen als Singulett bei 2,35 ppm. Die aromatischen Protonen werden als Multiplett von 7,1 - 8,1 ppm und das Proton am Kohlenstoffatom C-4' als Singulett bei 8,28 ppm registriert. Auffällig ist der große Unterschied der chemischen Verschiebung beider N-H-Protonen, die als zwei verbreiterte Signale gleicher Intensität bei 6,37 ppm und 9,57 ppm erscheinen. Er kann erklärt werden über die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen einem N-H-Proton und der Carbonylgruppe des Esters, wodurch der ohnehin vorhandene partielle Doppelbindungscharakter der Säureamidbindung noch verstärkt wird, was zu einer weitgehenden Rotationsbehinderung um die C-N-Bindung führt. Das bei tieferem Feld zur Resonanz kommende Proton sollte dem die Wasserstoffbrücke bildenden Wasserstoffatom zugeordnet werden können. Die starke paramagnetische Verschiebung des Enol-OH-Protons, das bei 15,78 ppm registriert wird, dürfte ebenfalls auf die Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken zurückzuführen sein.

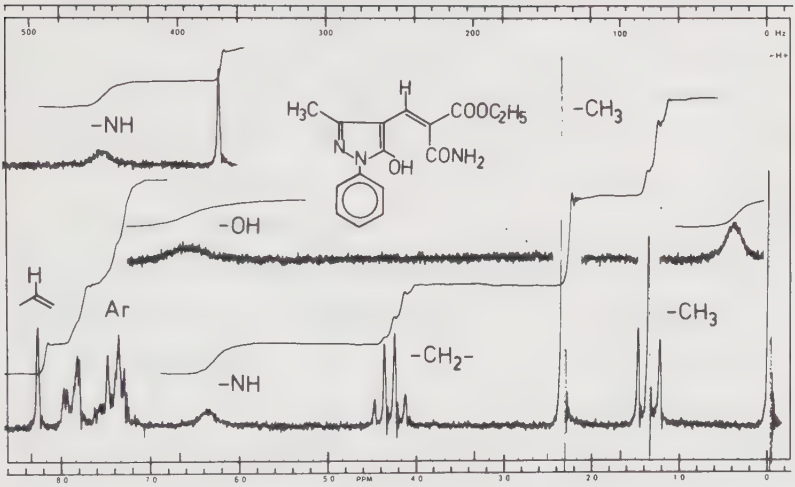


Abb. 20 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 4(2-Carboxamido-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 57 in $CDCl_3$

Einen Hinweis auf das Vorliegen zweier geometrischer Isomerer, wie sie auf Grund der unterschiedlichen Substitution an der Ethenylgruppe zu erwarten sind, vermag das ^{1}H-NMR-Spektrum nicht zu geben. Vielmehr scheint es, daß hier in einer thermodynamisch gesteuerten Reaktion lediglich eines der beiden denkbaren Isomere gebildet wurde. Wegen der geringeren sterischen Beanspruchung des Nitrils bzw. Säureamids gegenüber der Estergruppierung sollte die E-Form 57E gegenüber der Z-Form 57Z wahrscheinlicher sein.

Eine Bestätigung dieser Vermutung ergibt sich aus dem ^{13}C-NMR-Spektrum, wo mit Hilfe der Kopplung des Nitril- bzw. Carbonylkohlenstoffs mit dem Proton am C-4' Rückschlüsse auf

die Konfiguration an der Doppelbindung gezogen werden können. Hier ist für die E-Konfiguration d.h. das Proton an der C=C-Bindung steht cis zur Carbonyl- und trans zur Nitrilgruppe für den Carbonylkohlenstoff eine kleinere Kopplungskonstante zu erwarten als für den Nitrilkohlenstoff [93]. Abb. 21 zeigt das entkoppelte ^{13}C-NMR-Spektrum von 56 zusammen mit dem gekoppelten Spektrum für den Carbonyl- und Nitrilkohlenstoff. Die Kopplungskonstanten betragen für den Carbonylkohlenstoff J = 7 Hz, was einer cis-Kopplung entspricht, und für den Nitrilkohlenstoff J = 12,5 Hz entsprechend einer trans-Kopplung. Damit kann die Konfiguration eindeutig als E-Form festgelegt werden.

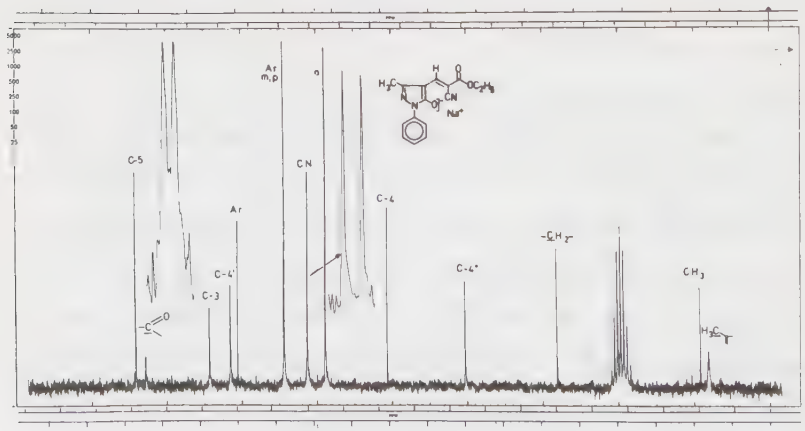
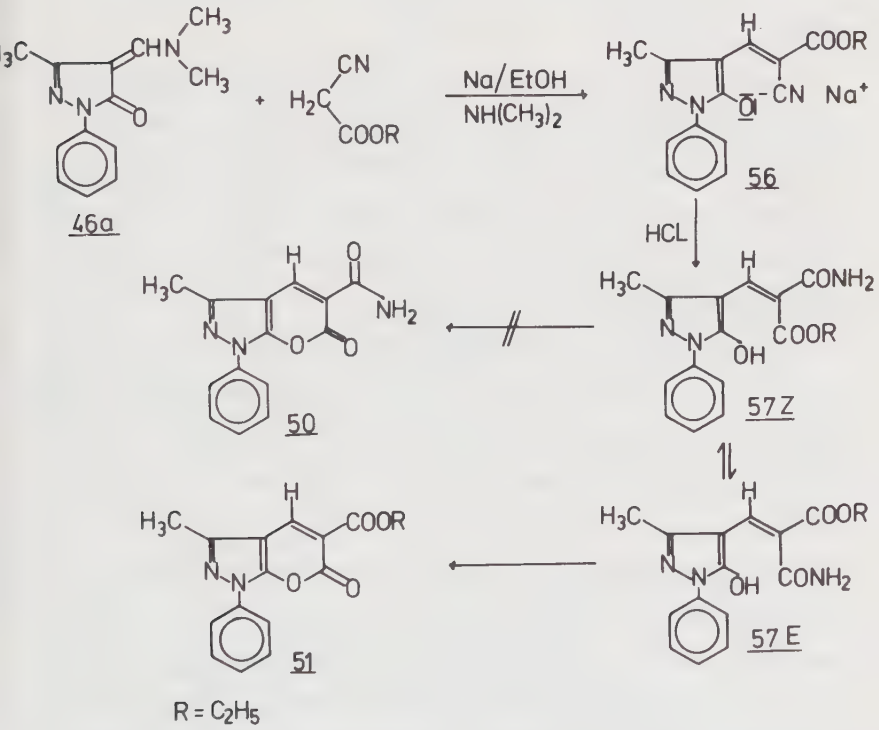


Abb. 21: ^{13}C-NMR-Spektrum von 4(2-Cyano-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol Natrium-Salz 56 in D_6-DMSO

Sowohl aus der Schmelze der Verbindung 57 als auch nach säurekatalysiertem Erhitzen dieser Substanz in Ethanol läßt sich als Cyclisierungsprodukt ausschließlich das Lacton 51



46a 56 57Z 57E 50 51

isolieren, das bereits früher durch Alkoholyse von 50 erhalten werden konnte (Seite 81). Ein Ringschluß zu 50 ist hier nicht zu beobachten.

III.2.4. Spektrendiskussion der in III.2. dargestellten Verbindungen

Im folgenden sollen die ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren der in III.2. dargestellten Verbindungen kurz zusammenfassend diskutiert werden.

Aus Tabelle 1 und 2 ist ersichtlich, daß im ^{1}H-NMR-Spektrum das Proton am C-(1) der cyclischen- gegenüber den offenkettigen Verbindungen eine Tieffeldverschiebung von ca. 1 ppm erfährt, was auf eine verstärkte Entschirmung dieses Protons auf Grund der aromatischen Struktur der Verbindungen 50, 51 und 52 zurückzuführen sein dürfte.

Dagegen zeigen die ^{13}C-NMR-Spektren sowohl der cyclischen als auch der offenkettigen Produkte für C-(1) annähernd gleiche chemische Verschiebung, wogegen C-(2) bei der untersuchten cyclischen Verbindung 50 um ca. 20 - 25 ppm nach tieferem Feld verschoben ist.

Als Grund dafür können zum einen konjugative Effekte angegeben werden, die infolge der negativen Ladung des Substituenten an C-5 der offenkettigen Verbindungen hier zu einer Hochfeldverschiebung des Kohlenstoffatoms C-(2) führen. Zum anderen bedingt das durch den Ringschluß entstandene quasiaromatische System die Tieffeldverschiebung von C-(2).

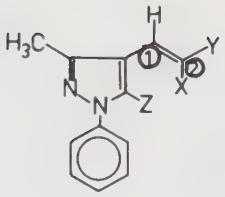


Tabelle 1 :

Nr.	X	Y	Z	^{1}H-NMR (ppm) Proton ①	^{13}C-NMR (ppm) C-①	C-②
46a	CH_3	CH_3	OH	6,93 ($CDCl_3$)		+)
48	CN	CN	Cl	7,73 ($CDCl_3$)	149,91	83,14
49	CN	$CONH_2$	OC_2H_5	7,37 (D_6-DMSO)		
55	CN	$CONH_2$	ONa	7,75 (D_6-DMSO)	144,04	75,92
55a	CN	$CONH_2$	OH	7,98 (D_6-DMSO)		
56	CN	$COOC_2H_5$	ONa	7,77 (D_6-DMSO)	142,54	80,32
57	$CONH_2$	$COOC_2H_5$	OH	8,28 ($CDCl_3$)		

+) N

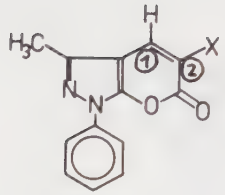


Tabelle 2 :

Nr.	X	^{1}H-NMR (ppm) Proton ①	^{13}C-NMR (ppm) C-①	C-②
50	$CONH_2$	8,93 (D_6-DMSO)	144,62	102,46
51	$COOC_2H_5$	8,78 (Aceton-d_6)		
52	CN	8,67 ($CDCl_3$)		

III.2.5. Umsetzungen von 46b und 46c mit CH-aciden Verbindungen

Bei den Reaktionen der Aminomethylenverbindung 46b und der Hydroximethylenverbindung 46c erfolgt nach Addition der CH-aciden Komponente ebenfalls Abspaltung der funktionellen Gruppe (Ammoniak, Wasser) unter Ausbildung einer Doppelbindung (vgl. Seite 74). Die erhaltenen Produkte sind daher identisch mit den Verbindungen, die durch die entsprechenden Umsetzungen der Dimethylaminomethylenverbindung 46a gewonnen wurden, so daß hier auf eine Diskussion verzichtet werden kann.

III.2.6. Pharmakologische Tests [+)]

Nachdem Tests mit den aromatisch substituierten Verbindungen 38 und 40 (s.S. 71) keine Hinweise auf eine pharmakologisch brauchbare Aktivität dieser Substanzen erbracht hatten, sollten nun auch einige der nicht aromatisch substituierten Verbindungen untersucht werden.

Dazu wurden Tests einiger der dargestellten Substanzen bezüglich der Wirkung auf den Kreislauf des Hundes durchgeführt. Bei intraventrikulärer Applikation von 0,1 ml einer 1%igen Lösung der Verbindung 50 (Formel S. 80) in Propandiol zeigte sich eine kurzdauernde Zunahme der Durchblutung der Arteria femoralis und der linken Koronararterie, während Blutdruck, Herzfrequenz und Druck im linken Ventrikel unverändert blieben. Die Werte für die Durchblutungszunahme entsprechen in der Größenordnung den bei Vergleichsmessungen am selben Versuchstier unter Segontin [R] (Farbwerke Hoechst) Behandlung gefundenen.

Als nachteilig erwies sich die schlechte Löslichkeit der Substanz, so daß bei höheren Dosierungen die Wirkung des Lösungsmittels zu stark hervortrat. Weitere Untersuchungen an den gut wasserlöslichen Natriumsalzen 55 und 56 sind noch nicht abgeschlossen.

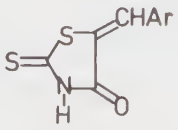
+) Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Lindner, Farbwerke Hoechst, für die Durchführung der pharmakologischen Tests.

IV. Reaktionen weiterer α,ß-ungesättigter Verbindungen

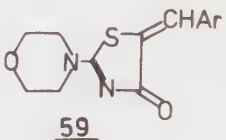
IV.1. Reaktionen von Rhodanin- und Indandionderivaten

Nachdem die Umsetzungen mit Pyrazolonderivaten zur Synthese einer Vielzahl offenkettiger und heterocyclischer Verbindungen geführt hatten, schien es mir interessant, das Reaktionsverhalten weiterer fünfgliedriger cyclischer Carbonylverbindungen mit exocyclischer Doppelbindung zu untersuchen. Dazu boten sich Rhodanin- und Indandionderivate an.

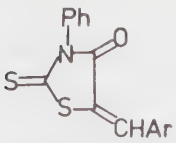
Rhodanine lassen sich leicht mit Benzaldehyden zu den entsprechenden Arylidenverbindungen 58, 59 und 60 kondensieren [94], während Arylidenindandione 61 nach einer Vorschrift von Lankin und Zimmer [95] dargestellt werden können.



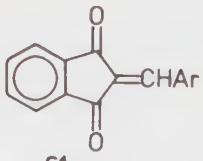
58



59



60



61

Auf Grund der bei den bisherigen Umsetzungen gemachten Erfahrungen, ist bei der Reaktion von 58 mit Malonsäuredinitril eine Addition an die exocyclische Doppelbindung mit eventuellem anschließenden Ringschluß zu erwarten.

Bei der durch Natriummethylat oder NaOH katalysierten Reaktion von 58 in der Siedehitze mit Malonsäuredinitril in Methanol erhält man eine farblose Verbindung, deren IR-Spektrum neben mehreren Banden im NH-Valenzschwingungsbereich eine für konjugiertes Nitril charakteristische Bande bei 2200 cm^{-1} zeigt. Die daraus abgeleitete Vermutung, daß eines der denkbaren Cyclisierungsprodukte entstanden ist, wird durch die Elementaranalyse widerlegt, die keinen Schwefel nachweisen kann.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) findet man neben dem zu erwartenden AB-System für die aromatischen Protonen und der Methoxigruppe ein weiteres Methylsignal bei 4,00 ppm und ein verbreitertes Signal bei 7,8 ppm, das auf Grund seiner Intensität von zwei Protonen einer NH_2-Gruppe zugeordnet werden kann.

Umsetzungen von 59 und 60 mit Malonsäuredinitril unter den gleichen Reaktionsbedingungen führten zu einem identischen Produkt.

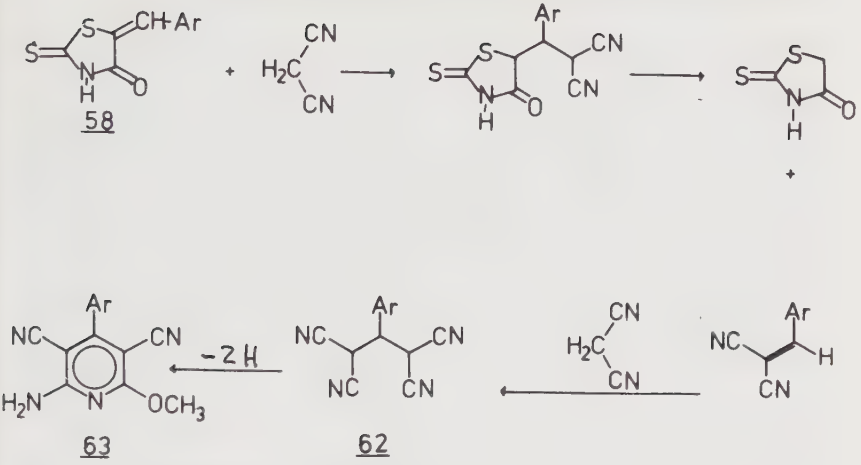
Diese Befunde lassen darauf schließen, daß hier eine Abspaltung des Arylidenrestes erfolgt ist, der auf irgendeine Weise mit Malonsäuredinitril zum Endprodukt reagiert haben mußte.

Bei der Umsetzung der 4-Aryliden-5-pyrazolone 34 mit Malonestern, Cyanacetamid und Cyanessigestern hatte bei höheren Temperaturen ein Zerfall der primär gebildeten Michaeladdukte in 3-Methyl-1-phenylpyrazol-5-on und Arylidenmalonester, Arylidencyanacetamid bzw. Arylidencyanessigester stattgefunden, während die Malonsäuredinitriladdukte unter analogen Bedingungen zu den 4H-Pyranderivaten 36 cyclisierten.

Es wäre denkbar, daß bei den Reaktionen von 58, 59 und 60 auch die Malonsäuredinitriladdukte unter Bildung von Arylidenmalonsäuredinitril zerfallen, das wie die Elementaranalyse zeigt mit einer zweiten Molekel Malonsäuredinitril weiterreagiert haben mußte.

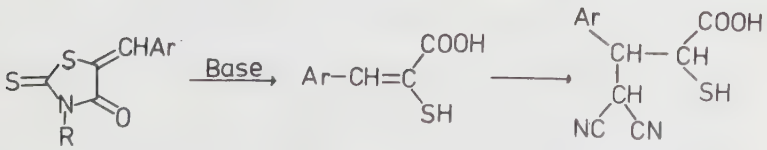
Um zu beweisen, daß Arylidenmalonsäuredinitril tatsächlich als Intermediärprodukt aufgetreten war, stellte ich diese Substanz her und setzte sie mit weiterem Malonsäuredinitril um. Ich gelangte, wie zu erwarten, zum selben Endprodukt.

Der Reaktionsablauf ist also zu verstehen über eine primäre Addition des Malonsäuredinitrils an den exocyclischen Kohlenstoff der Verbindungen 58, 59 und 60 zu den entsprechenden Michaeladdukten. Dieses Produkt ist jedoch nicht stabil; es findet vielmehr unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ein Transfer des Arylmethylenrestes auf die Methylengruppe des Malonsäuredinitrils statt, so daß als Zwischenprodukt Arylidenmalonsäuredinitril entsteht. In einer nochmaligen Michaeladdition bildet sich Verbindung 62, die zum Endprodukt 2-Amino-3,5-dicyano-6-methoxi-4-p-methoxiphenylpyridin (63) cyclisiert.



Ar=
p-CH_3O-C_6H_4

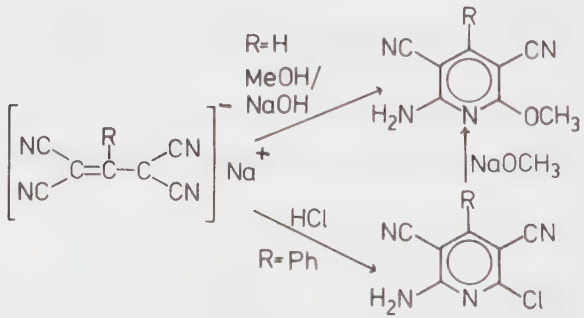
Unter milderen Reaktionsbedingungen (NaOH/Raumtemperatur, NaOH/60° C) war die gewünschte Umsetzung ebenfalls nicht zu erreichen. Als Grund dafür könnte neben der oben formulierten Spaltung des Michaeladduktes, wie ich sie bei den Addukten an die Arylidenpyrazolone 34 nachweisen konnte, auch die Basenempfindlichkeit der Rhodanine in Betracht kommen. Von Arylidenrhodaninen ist nämlich bekannt, daß sie durch Behandlung mit Basen in Mercaptozimtsäuren überführt werden können [96].



Durch Addition von Malonsäuredinitril an diese und Abspaltung von Thioglycolsäure würde ebenfalls Arylidenmalonsäuredinitril entstehen können, was wie oben gezeigt dann auch zum Pyridinderivat 63 führen würde. Welcher der beiden denkbaren Wege tatsächlich abläuft, wurde nicht näher untersucht.

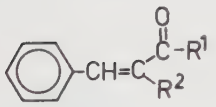
Auch bei der Umsetzung der Arylidenindandione 61 gelang es mir nicht den Zerfall des intermediär gebildeten Adduktes zu verhindern, sondern ich isolierte hier ebenfalls nur das Pyridinderivat 63, ebenso wie bei den Umsetzungen der Verbindungen 58, 59, 60 und 61 mit Cyanacetamid.

Verbindungen der Stuktur 63 wurden bereits auf anderem Wege durch Behandlung der entsprechenden 6-Chlorpyridine mit Alkoholat [97] oder durch Umsetzung des Natriumsalzes des 1,1,3,3-Tetracyanopropens mit Natronlauge [98] dargestellt. Aus diesem Grunde wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet.



IV.2. Umsetzungen von Zimtsäurederivaten mit CH-aciden Verbindungen

Den bisher untersuchten Reaktionen cyclischer Carbonylverbindungen mit exocyclischer Doppelbindung sollen am Beispiel der Zimtsäurederivate 5a, 5b des Arylidenmalonesters 5c und des Arylidencyanessigesters 5d noch Reaktionen einiger offenkettiger ∝,ß-ungesättigter Verbindungen gegenübergestellt werden. Sie sind zum Teil seit langem bekannt und mehrfach beschrieben worden.



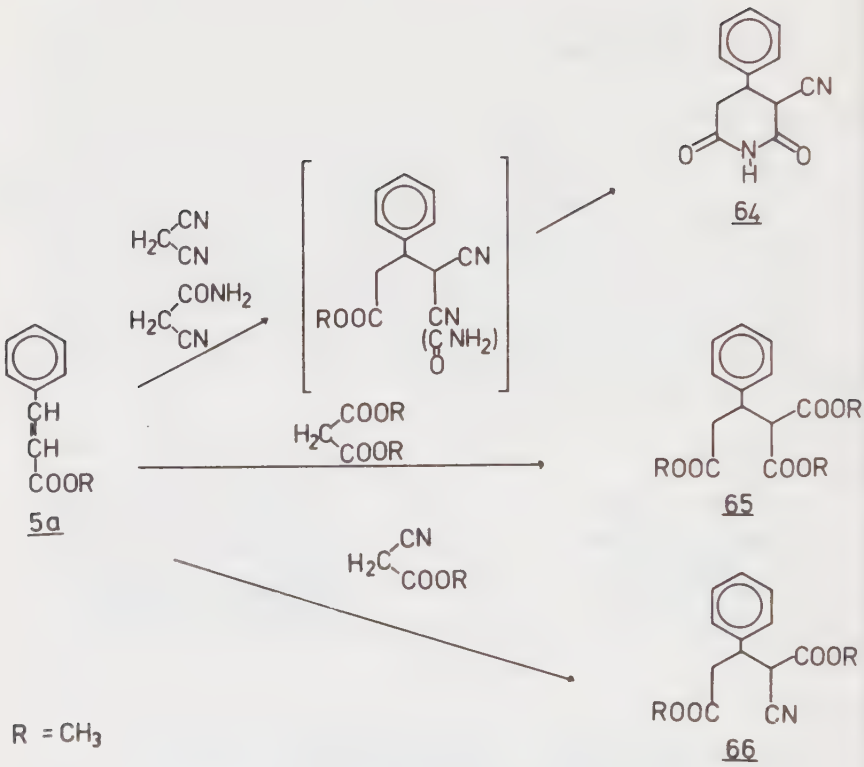
5

	R^1	R^2
5a	OCH_3	H
5b	NH_2	H
5c	OCH_3	$COOCH_3$
5d	OR	COOR

IV.2.1. Reaktionen von Zimtsäuremethylester mit CH-aciden Verbindungen

Die Umsetzung von Zimtsäuremethylester 5a mit Cyanacetamid führte unter Cyclisierung direkt zum Piperidindionderivat 64, ohne daß das intermediär zu formulierende Michaeladdukt isoliert werden konnte [99]. Die Reaktion von 5a mit Malonsäuredinitril ist meines Wissens noch nicht durchgeführt worden; ich erhielt dabei ebenfalls 64.

Im Gegensatz dazu waren bei der Umsetzung von 5a mit Malonsäureestern [100-102] bzw. Cyanessigester die entsprechenden Addukte 65 und 66 isolierbar [103-105].



IV.2.2. Umsetzungen von Zimtsäureamid mit CH-aciden Verbindungen

Während bereits Herrmann und Vorländer [106] das Piperidindionderivat 67 als Produkt der Umsetzung von Zimtsäureamid 5b mit Malonester beschreiben, sind meines Wissens Reaktionen von 5b mit Malonsäuredinitril, Cyanacetamid und Cyanessigester noch nicht untersucht worden.

Bei der deshalb in Ergänzung hierzu durchgeführten Alkoholat katalysierten Umsetzung von 5b mit Malonsäuredinitril

lassen sich nach saurer Hydrolyse zwei Produkte isolieren, die durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden können. Das eine Produkt erweist sich als identisch mit dem bereits beschriebenen Piperidindionderivat 64.

Im IR-Spektrum des zweiten Produktes erscheint bei 2190 cm^{-1} eine intensive Bande für konjugiertes Nitril. Neben mehrfach aufgespaltenen N-H-Valenzschwingungen zwischen 3460 cm^{-1} und 3000 cm^{-1}, läßt die Nitrilbande sowohl ihrer hohen Intensität wegen - sie ist eine der intensivsten Banden des gesamten Spektrums - als auch wegen ihrer ungewöhnlichen Lage mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Enaminonitrilgruppierung schließen [107]. Die drei Schwingungen bei 1690 cm^{-1}, 1655 cm^{-1} und 1615 cm^{-1} deuten auf die Carbonylgruppe eines Säureamids sowie auf die NH_2-Deformationsschwingung und die C=C-Doppelbindung der Enaminonitrilgruppierung hin.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (D_6-DMSO) findet man neben dem Multiplett für die aromatischen Protonen von 7,0 - 7,6 ppm zwei breite Singuletts bei 9,62 ppm und 5,98 ppm mit den Intensitäten 1 bzw. 2, die drei NH-Protonen zugeordnet werden können. Zusammen mit dem ABX-System zwischen 2,2 und 3,9 ppm und der Elementaranalyse, die eine Summenformel von $C_{12}H_{11}N_3O$ ergibt, sprechen diese Daten für Struktur 68.

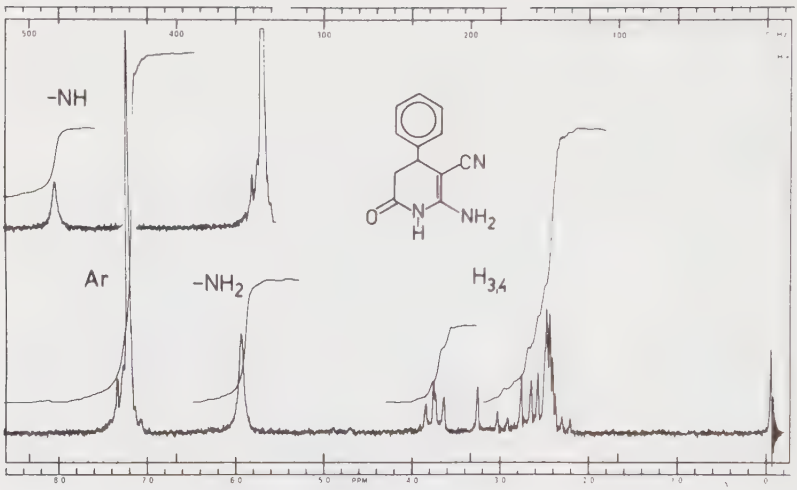
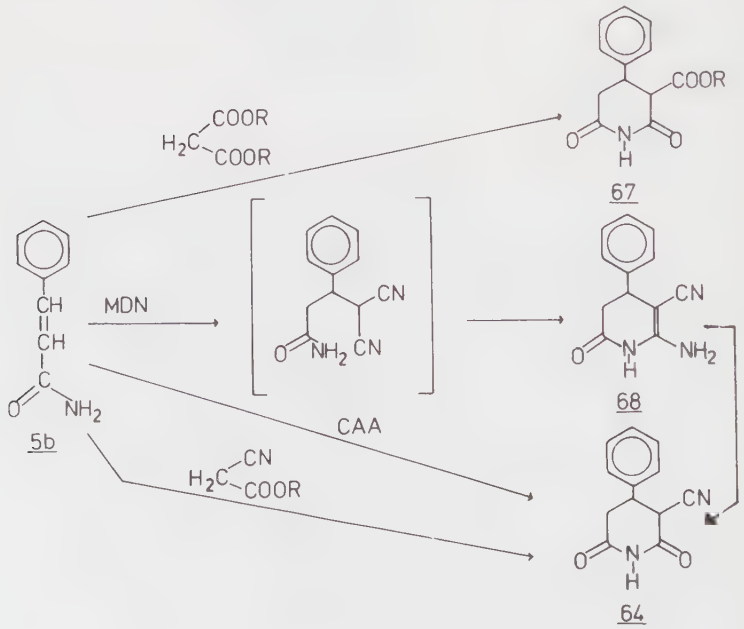


Abb. 22 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 6-Amino-5-cyano-3,4-dihydro-4-phenyl-2-pyridon 68 in D_6-DMSO



Der Reaktionsablauf kann verstanden werden über eine primäre Addition des Malonsäuredinitrils an die Doppelbindung des Zimtsäureamids mit anschließender Cyclisierung zu 68. Dies kann bei saurer Hydrolyse in das Piperidindion 64 übergehen.

Bei den unter analogen Reaktionsbedingungen durchgeführten Umsetzungen von 5b mit Cyanacetamid bzw. Cyanessigsäuremethylester ließ sich lediglich ein Produkt, nämlich das Piperidindion 64, isolieren.

Michaeladdukte an Zimtsäureamid lassen sich unter den gewählten Bedingungen nicht isolieren, vielmehr erfolgt in allen Fällen Ringschluß zu den Heterocyclen 64, 67 und 68.

IV.2.3. Reaktionen von Benzylidenmalonester mit CH-aciden Verbindungen

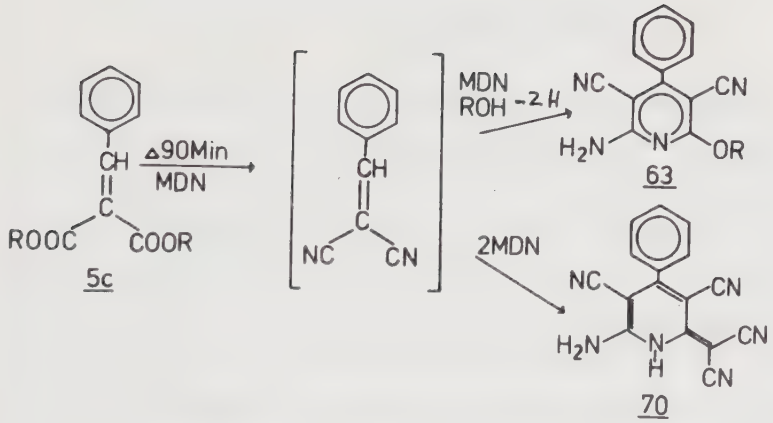
Bei der Umsetzung von Benzylidenmalonester 5c mit Malonsäuredinitril lassen sich in Abhängigkeit von der Reaktionsbedingungen drei verschiedene Produkte isolieren.

Bei der Alkoholat katalysierten Reaktion in der Siedehitze erhält man nach 10minütiger Reaktionszeit und saurer Hydrolyse überwiegend das den Verbindungen 64 und 67 analoge Piperidindionderivat 69, was anhand spektroskopischer Untersuchungen bewiesen werden konnte.

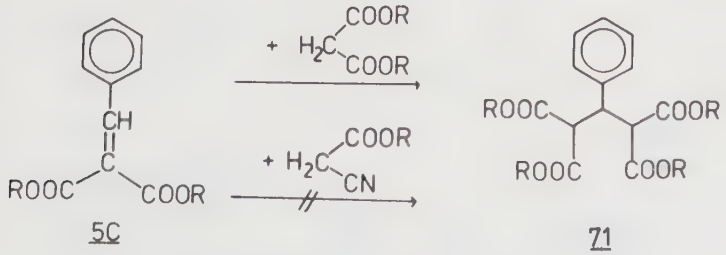
5c 69

Verlängert man dagegen die Reaktionszeit auf 90 Minuten bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen, so findet man, daß zunächst ein Transfer des Arylmethylenrestes vom Benzylidenmalonester auf das Malonsäuredinitril stattfindet. Das primär gebildete Benzylidenmalonsäuredinitril reagiert dann unter Ringschluß mit weiterem Malonsäuredinitril und dem Lösungsmittel zu dem bereits auf Seite 96 beschriebenen Pyridinderivat 63.

Bei Verwendung eines Überschusses Malonsäuredinitril und einer Reaktionszeit von ebenfalls 90 Minuten reagiert das auch hier intermediär gebildete Benzylidenmalonsäuredinitril mit zwei Mol Malonsäuredinitril zu einem sauerstofffreien kristallinen Produkt, das einen Schmelzpunkt von über 350° C aufweist. Mit Hilfe von IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektroskopie wurde es als das Dihydropyridinderivat 70 identifiziert, das von Little et al. [97] bereits früher durch Umsetzung des entsprechenden 6-Chlorpyridins mit Malonsäuredinitril erhalten wurde (s. Seite 98).

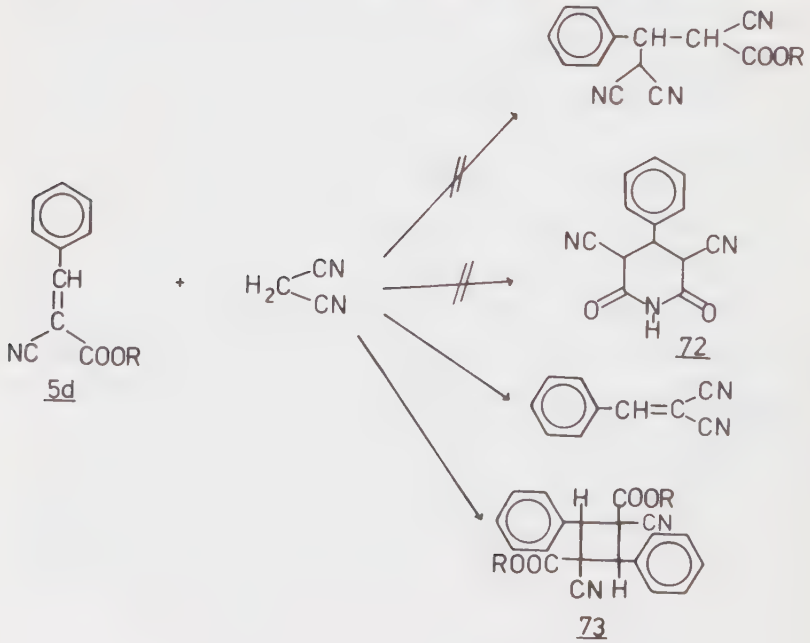


Die Reaktion von 5c mit Cyanacetamid führt ausschließlich zu 69. Während Koetz [108] bei der Umsetzung von 5c mit Malonester das Addukt 71 erhielt, ließ sich mit Cyanessigester als CH-acider Komponente ein entsprechendes Addukt nicht isolieren.



IV.2.4. Reaktionen von Arylidencyanessigestern mit CH-aciden Verbindungen

Eine Reaktion von Arylidencyanessigestern 5d mit Malonsäuredinitril wurde bereits von Patai und Rappoport [65] beschrieben. Bei dieser Umsetzung, die sie ohne Basenkatalyse durchführten, konnten sie weder das entsprechende Michaeladdukt noch das nach den bisherigen Erfahrungen zu erwartende Piperidindionderivat 72 isolieren. Vielmehr beobachteten sie je nach Reaktionsbedingungen einen Arylmethylentransfer zu Benzylidenmalonsäuredinitril oder aber in Ausbeuten unter 10 % eine Cyclodimerisation zum Cyclobutanderivat 73. Die Resultate dieser Cyclodimerisation waren nur sehr schlecht



reproduzierbar, wogegen 73 bereits früher von Baker und Howes [109] auf photochemischem Wege durch Dimerisation von 5d in recht guten Ausbeuten gewonnen wurde.

Bei der in der Siedehitze durchgeführten, Alkoholat katalysierten Umsetzung von 5d mit Malonsäuredinitril lassen sich nach 45 Minuten aus der dunkelroten Reaktionslösung in einer Ausbeute unter 50 % farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von über 200° C erhalten. Die Spektren zeigen, daß es sich hierbei um keine der im Schema angegebenen Verbindungen handeln kann.

So finden sich im ^{1}H-NMR-Spektrum (Aceton-d_6) von 74a bei 1,5 ppm das Triplett und bei 4,5 ppm das Quartett für eine Ethylgruppe, ein scharfes Signal bei 7,63 ppm für fünf

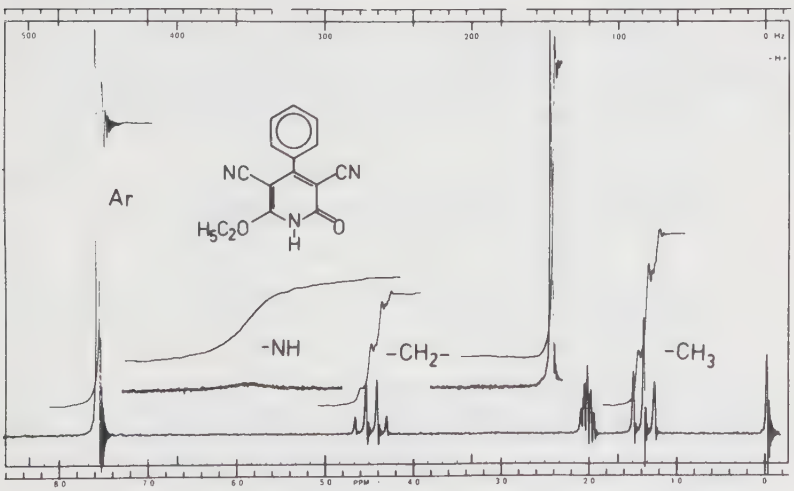
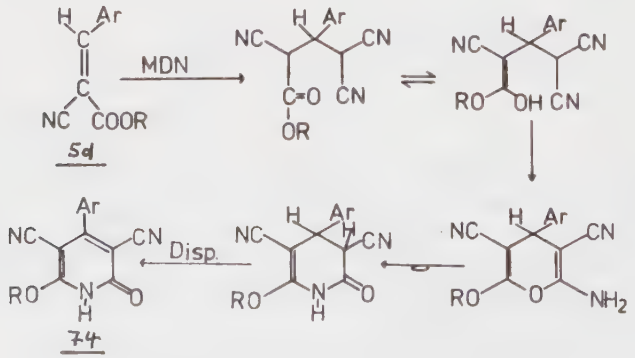


Abb. 23 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 3,5-Dicyano-6-ethoxi-4-phenyl-pyridin-2-on 74a in Aceton-d_6

aromatische Protonen und bei ca. 11 ppm ein breites Signal mit der Intensität eins, das auf Zusatz von D_2O verschwindet.

Die charakteristischen Banden im IR-Spektrum erscheinen bei 2220 cm^{-1} und 2240 cm^{-1} und müssen Nitrilgruppen zugeordnet werden. Bei ca. 3000 cm^{-1} deutet eine bauchige Bande auf eine Wasserstoffbrücken bildende OH- bzw. NH-Gruppe hin. Aus dem Fehlen einer Schwingung im Esterabsorptionsbereich kann man schließen, daß die Ethylgruppe, die laut NMR vorhanden ist, nicht einer Ethylestergruppierung zugeordnet werden darf. Die Elementaranalyse ergibt eine Summenformel von $C_{15}H_{11}N_3O_2$. Dies entspricht einem Molekulargewicht von 265, das auch vom Massenspektrum angezeigt wird.

Demnach sollte der Reaktionsablauf wie folgt formuliert werden können. Nach erfolgter Addition des Malonsäuredinitrils an 5d cyclisiert das Addukt unter Ausbildung eines 4H-Pyranringes, der durch eine Art Dimrothumlagerung [40] in das entsprechende 3,4-Dihydropyridon umgelagert werden



	Ar	R
a	C_6H_5	C_2H_5
b	p-CH_3O-C_6H_5	CH_3

kann. Aus diesem entsteht durch Disproportionierung als Endprodukt das Pyridon 74.

Das zur Bestätigung der vermuteten Struktur aufgenommene ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt die für 74a zu erwartende Anzahl von 13 Signalen, deren Zuordnung sich aus Abbildung 24 ergibt.

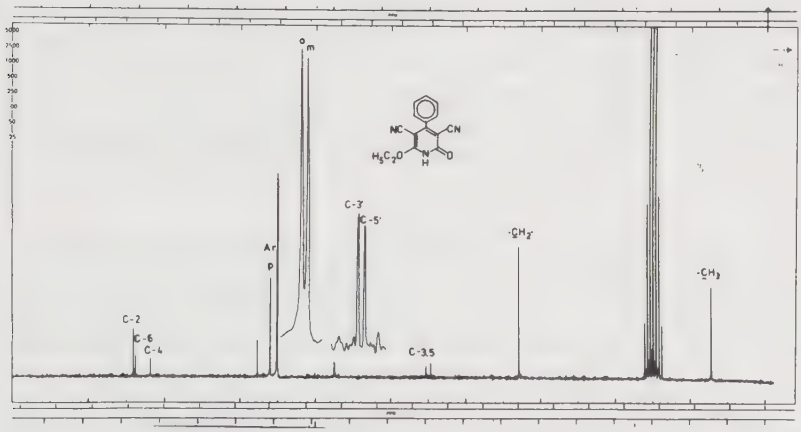


Abb. 24 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 3,5-Dicyano-6-ethoxi-4-phenyl-pyridin-2-on 74a in Aceton-d_6

Die Reaktion von 5d mit Cyanacetamid führt zum Piperidindion 72, das auch durch Umsetzung mit Cyanessigester erhalten werden kann [110], während mit Malonester als CH-acider Komponente keine kristalline Substanz isoliert werden konnte.

V. Zusammenfassung

Bei der basenkatalysierten Umsetzung der s-cis fixierten Arylidentetralone mit Malonsäuredinitril und Cyanacetamid sind die primär zu formulierenden Michaeladdukte nicht isolierbar, vielmehr erfolgt spontan Ringschluß zu heterocyclischen Verbindungen, die weiter umgesetzt werden. Im Gegensatz dazu können die Cyanessigesteraddukte isoliert werden. Eine Cyclisierung gelingt hier sowohl über die Ester- als auch, unter Ankondensation eines weiteren Ringes, über die Nitrilgruppe. Mit Malonestern als CH-acider Komponente war keine Reaktion zu erreichen.

Bei den Reaktionen von Hydroximethylentetralon erfolgt nach der Addition in allen Fällen Wassereliminierung unter Ausbildung einer Doppelbindung. Das so gebildete dehydratisierte Addukt kann im Falle des Cyanacetamids isoliert werden, während die Umsetzungen mit Malonsäuredinitril und Cyanessigester unter Cyclisierung im Molverhältnis 1:2 ablaufen.

Methylentetralon setzt sich mit CH-aciden Verbindungen in einer 2:1 Reaktion unter Bildung substituierter Propanderivate um.

4-Arylidenpyrazol-5-one bilden mit Malonsäuredinitril, Malonestern, Cyanacetamid sowie Cyanessigestern die gewünschten Michaeladdukte. Der Ringschluß erfolgt beim Malonsäuredinitril zum 4H-Pyranderivat, während die Cyclisierung mit Cyanacetamid und Cyanessigester durch Umsetzung mit

Acetanhydrid unter Ankondensation eines weiteren Ringes gelingt. Das Malonesteraddukt erweist sich als stabil und kann nicht cyclisiert werden. Pharmakologische Tests einiger der dargestellten Pyrazolonderivate verliefen negativ.

Bei der Addition an 4-Dimethylaminomethylenpyrazol-5-on erfolgt wie im Falle der Addition an Hydroximethylentetralon Abspaltung der funktionellen Gruppe. Es werden verschiedene dehydratisierte Addukte gebildet, die unter Lactonbildung cyclisiert werden können. 4-Amino-methylenpyrazol-5-on und Hydroximethylenpyrazol-5-on verhalten sich analog und bilden identische Produkte.

Das Lacton 50 zeigt bei Tierversuchen eine durchblutungssteigernde Wirkung. Die Reaktionen mit Arylidenrhodanin- und Arylidenindandionderivaten bringen nicht den erhofften Erfolg, vielmehr zerfällt das intermediär zu formulierende Addukt unter Bildung bereits bekannter Pyridinderivate. In Ergänzung zu beschriebenen Reaktionen von Zimtsäurederivaten werden weitere Umsetzungen mit diesen Verbindungen durchgeführt, die Pyridin-, Pyridon- und Piperidinderivate ergeben.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät 275 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Die Lage der Absorptionen in den IR-Spektren sind in cm^{-1} angegeben. Die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren wurde mit den Kernresonanzspektrometern T-60 und A-60-D der Fa. Varian mit TMS als internem Standard durchgeführt. Die Verschiebungswerte beziehen sich auf die δ-Skala und sind in ppm angegeben. Bei der Charakterisierung der Signale bedeuten: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, b = verbreitertes Signal, m = Multiplett.

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät Varian-MAT GC/MS 111 unternommen.

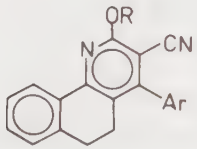
Die Elementaranalysen wurden mit dem CHN-Autoanalyser der Fa. Hewlett-Packard vorgenommen.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät ermittelt und sind unkorrigiert wiedergegeben.

Die ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit dem Gerät XL-100 der Fa. Varian angefertigt.

IR- und NMR-Daten, die im experimentellen Teil nicht aufgeführt sind, befinden sich im theoretischen Teil in Tabellen bzw. Abbildungen.

3-Cyano-5,6-dihydro-2-ethoxi-4-phenyl-benzo[h]chinolin 8a



8

R = C_2H_5

Ar = C_6H_5

Eine Lösung von 2,3 g (0,01 Mol) 6a und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril wird unter Rühren in Ethanol zum Sieden erhitzt. Auf Zugabe einer Spatelspitze Natriumethylat färbt sich die Lösung allmählich dunkelrot. Nach einer Stunde läßt man abkühlen und isoliert die nach 24 Stunden im Kühlschrank gebildeten Kristalle.

Ausbeute: 1,4 g (86 % d.Th.)

Schmp.: 144 - 46° C (Ethanol)

Analyse: $C_{22}H_{18}N_2O$ (326,4)

Ber.:	C 80,95	H 5,55	N 8,58
Gef.:	C 81,07	H 5,59	N 8,59

IR (KBr): 2820 - 3100 (CH), 2218 (CN)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,47 (t, 3 H, J = 7 Hz), 2,7 (m, 4 H), 4,6 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7,0 - 7,5 (m, 8 H), 8,1 - 8,3 (m, 1 H)

3-Cyan-5,6-dihydro-2-ethoxi-4-p-methoxiphenyl-benzo[h] chinolin 8b

R = C_2H_5

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog der Darstellung von 8a werden 2,6 g (0,01 Mol) 6b mit 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril umgesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (76 % d.Th.)

Schmp.: 149 - 50° C (Ethanol)

Analyse: $C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356,4)

Ber.:	C 77,50	H 5,65	N 7,86
Gef.:	C 77,65	H 5,68	N 7,92

IR (KBr): 3050 - 2820 (CH), 2212 (CN)

3-Cyano-5,6-dihydro-2-methoxi-4-phenyl-benzo[h]chinolin 8c

R = CH_3

Ar = C_6H_5

Analog der Darstellung von 8a werden 2,3 g (0,01 Mol) 6a mit 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril in Methanol unter Natriummethylatkatalyse umgesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (83 % d.Th.)

Schmp.: 172 - 74° C (Methanol)

Analyse: $C_{21}H_{16}N_2O$ (312,4)

Ber.: C 80,75 H 5,16 N 8,97

Gef.: C 80,78 H 5,23 N 9,15

IR (KBr): 3100 - 2820 (CH), 2210 (CN)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,7 (m, 4 H), 4,10 (s, 3 H), 7 - 7,5 (m, 8 H), 8,1 - 8,3 (m, 1 H)

3-Cyano-5,6-dihydro-2-methoxi-4-p-methoxiphenyl-benzo[h]chinolin 8d

R = CH_3

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog der Darstellung von 8a werden 2,6 g (0,01 Mol) 6b mit Malonsäuredinitril in Methanol unter Natriummethylatkatalyse umgesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (76 % d.Th.)

Schmp.: 175° C (Methanol)

Analyse: $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,4)

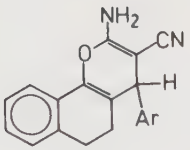
Ber.: C 77,17 H 5,30 N 8,18

Gef.: C 77,07 H 5,29 N 8,16

IR (KBr): 3100 - 2830 (CH), 2218 (CN)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,7 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 4,13 (s, 3 H), 6,9 - 7,4 (m, 7 H), 8,2 - 8,4 (m, 1 H)

2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-phenyl-4H-naphtho[1,2-b]pyran 7a



7

Ar = C_6H_5

2,3 g (0,01 Mol) 6a und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden in 50 ml Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wird unter Zusatz von 5 ml 20%iger Natronlauge 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dieser Zeit ausgefallene Niederschlag wird abgetrennt und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt, wobei sich weiteres 7a abscheidet.

Ausbeute: 2,9 g (97 % d.Th.)

Schmp.: 198° C (Methanol)

Analyse: $C_{20}H_{16}N_2O$ (300,4)

Ber.:	C 79,98	H 5,37	N 9,33
Gef.:	C 79,82	H 5,45	N 9,36

2-Amino-3-cyano-5,6-dihydro-4-p-methoxiphenyl-4H-naphtho [1,2-b] pyran 7b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog der Darstellung von 7a werden 2,6 g (0,01 Mol) 6b mit Malonsäuredinitril umgesetzt. Reaktionszeit: 12 Stunden

Ausbeute: 2,8 g (85 % d.Th.)

Schmp.: 178° C (Methanol)

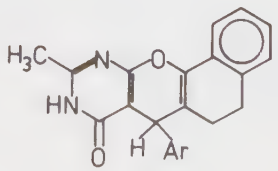
Analyse: $C_{21}H_{18}N_2O_2$ (330,4)

Ber.:	C 76,34	H 5,49	N 8,48
Gef.:	C 76,44	H 5,50	N 8,18

IR (KBr): 3395 - 3200 (NH), 3070 - 2830 (CH), 2190 (CN), 1690 (C=C), 1650 (NH_2)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,8 - 3,0 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 4,05 (s, 1 H), 6,5 - 7,8 (m, 10 H),

5,6-Dihydro-10-methyl-7-phenyl-9H-naphtho[1,2-b] 4H-pyrano [2,3-d] pyrimidin-8-on 9a



9

Ar = C_6H_5

Unter Rühren werden 3,0 g (0,01 Mol) 7a in 30 ml Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Auf Zugabe von 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure färbt sich die Lösung dunkelrot. Nach 30 Minuten läßt man abkühlen und isoliert nach 24 Stunden die ausgefallenen farblosen Kristalle.

Ausbeute: 2,6 g (76 % d.Th.)

Schmp.: 328° C (Ethanol)

Analyse: $C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,4)

Ber.: C 77,19 H 5,26 N 8,19

Gef.: C 77,10 H 5,27 N 8,46

IR (KBr): 3140 - 2700 (NH, CH), 1685 (C=O), 1640 (C=N), 1605 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,9 - 2,9 (m, 7 H und LM), 4,43 (s, 1 H), 7,1 - 7,8 (m, 9 H), 12,3 (b, 1 H)

^{1}H-NMR (CF_3COOH): 2,1 - 3 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H), 4,57 (s, 1 H), 7,0 - 7,7 (m, 9 H)

5,6-Dihydro-10-methyl-7-(4-methoxiphenyl)-9H-naphtho[1,2-b]-4H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-8-on 9b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog 9a werden 3,3 g (0,01 Mol) 7b in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: 3,0 g (81 % d.Th.)

Schmp.: 296 - 98° C (Ethanol)

Analyse: $C_{23}H_{20}N_2O_3$ (372,4)

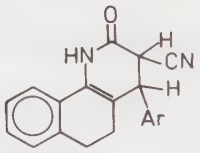
Ber.: C 74,17 H 5,41 N 7,52

Gef.: C 74,08 H 5,32 N 7,35

IR (KBr): 3140 - 2500 (CH, NH), 1680 (C=O), 1650 (C=N), 1605 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,8 - 2,9 (m, 4 H und LM), 2,32 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H), 4,43 (s, 1 H), 6,9 - 7,8 (m, 8 H), 12,15 (b, 1 H)

3-Cyano-4-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[h]chinolin-2-on 11a



11

Ar = C_6H_5

2,3 g (0,01 Mol) 6a und 0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid werden in Ethanol bei Raumtemperatur gerührt. Auf Zugabe einer Spatelspitze Natriumethylat färbt sich die zunächst gelbe Lösung rot. Nach einer halben Stunde scheiden sich farblose Kristalle ab.

Ausbeute: 2,2 g (73 % d.Th.)

Schmp.: 245° C (Essigsäure 30 %)

Analyse: $C_{20}H_{16}N_2O$ (300,4)

Ber.: C 79,98 H 5,37 N 9,33

Gef.: C 80,10 H 5,30 N 9,49

IR (KBr): 3220 - 2820 (CH, NH), 2250 (CN), 1680 (C=O), 1650 (C=C)

3-Cyano-4-(4-methoxiphenyl)-3,4,5,6-tetrahydro-benzo[h] chinolin-2-on 11b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog der Darstellung von 11a werden 2,6 g (0,01 Mol) 6b mit Cyanacetamid umgesetzt.

Ausbeute: 2,9 g (88 % d.Th.)

Schmp.: 215 - 17° C (Essigsäure 30 %)

Analyse: $C_{21}H_{18}N_2O_2$ (330,4) M^+ = 330 (MS)

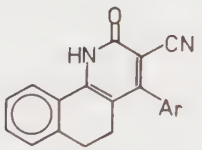
Ber.: C 76,34 H 5,49 N 8,48

Gef.: C 76,33 H 5,45 N 8,42

IR (KBr): 3330 (NH), 3070 - 2840 (CH), 2240 (-CN), 1695 (C=O), 1650 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,8 - 2,8 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 4,25, 4,35 (AB, 1 H, J = 6 Hz), 4,77 4,87 (AB, 1 H, J = 6 Hz), 6,7 - 7,6 (m, 8 H), 10,17 (b, 1 H)

5,6-Dihydro-3-cyano-4-phenyl-benzo[h]chinolin-2-on 12a



12

Ar = C_6H_5

A) 3,0 g (0,01 Mol) 11a werden entweder in 5%iger ethanolischer Natronlauge oder in Essigsäure gelöst. Auf Zugabe von 1 ml 30%igem H_2O_2 fällt in beiden Fällen nach kurzer Zeit ein gelber Niederschlag aus, der aus Eisessig umkristallisiert wird.

Ausbeute: A 2,4 g (81 % d.Th.)

B) Eine Mischung aus 2,3 g (0,01 Mol) 6a, 2,0 g (0,02 Mol) Cyanessigsäuremethylester und 3,9 g (0,05 Mol) Ammoniumacetat wird geschmolzen und bei 140° C unter Rühren 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man wenig Methanol hinzu und isoliert die anfallenden gelben Kristalle.

Ausbeute: B	1,3 g (87 % d.Th.)		
Schmp.:	335° C (Eisessig)		
Analyse:	$C_{20}H_{14}N_2O$ (298,4)		
Ber.:	C 80,51	H 4,72	N 9,39
Gef.:	C 80,48	H 4,72	N 9,41
IR (KBr):	3260 - 2815 (NH, CH), 2210 (-CN), 1635 (C=O)		

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,0 - 2,9 (m, 4 H), 7,1 - 7,8 (m, 8 H),
7,9 - 8,2 (m, 1 H), 12,6 (b, 1 H)

5,6-Dihydro-3-cyano-4-(4-methoxiphenyl)-benzo[h]chinolin-2-on 12b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

3,3 g (0,01 Mol) 11b werden gemäß Methode A mit H_2O_2 oxidiert bzw. 2,6 g (0,01 Mol) 6b werden nach Methode B mit Cyanessigester und Ammoniumacetat geschmolzen.

Ausbeute: A 2,5 g (76 % d.Th.)

Ausbeute: B 1,3 g (79 % d.Th.)

Schmp.: 330° C (Eisessig)

Analyse: $C_{21}H_{16}N_2O_2$ (328,4)

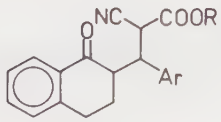
Ber.:	C 76,81	H 4,91	N 8,53
Gef.:	C 76,69	H 4,88	N 8,62

IR (KBr): 3290 - 2840 (CH, NH), 2210 (CN),
1640 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,1 - 2,9 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H),
7,0 - 7,5 (m, 7 H), 8,0 - 8,3 (m, 1 H),
12,6 (b, 1 H)

^{1}H-NMR (CF_3COOD): 2,87 (b, 4 H), 4,07 (s, 3 H),
7,2 - 8,1 (m, 8 H)

2(2-Cyano-2-methoxicarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon 13a



13

Ar = C_6H_5

R = CH_3

2,3 g (0,01 Mol) 6a und 1,0 g (0,01 Mol) Cyanessigsäuremethylester werden bei Raumtemperatur in 50 ml Methanol gerührt. Auf Zugabe von 5 ml 20%iger Natronlauge färbt sich die Lösung allmählich rot. Nach 8 Stunden wird vorsichtig bei pH 3 hydrolysiert. Die dabei anfallenden farblosen Kristalle werden isoliert und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute:	2,4 g (72 % d.Th.)		
Schmp.:	112 - 14° C (Methanol)		
Analyse:	$C_{21}H_{19}N\ O_3$ (333,4)		
Ber.:	C 75,65	H 5,74	N 4,20
Gef.:	C 75,70	H 5,83	N 4,24

2(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-phenylethyl)-1-tetralon 13b

Ar = C_6H_5

R = C_2H_5

Analog der Darstellung von 13a werden 2,3 g (0,01 Mol) 6a mit 1,2 g (0,01 Mol) Cyanessigsäureethylester in Ethanol umgesetzt.

Ausbeute: 2,5 g (72 % d.Th.)

Schmp.: 132 - 34° C (Ethanol)

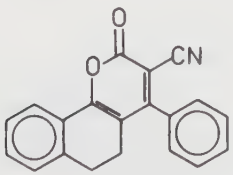
Analyse: $C_{22}H_{21}N\,O_3$ (347,4)

Ber.:	C 76,06	H 6,09	N 4,03
Gef.:	C 76,03	H 6,09	N 3,96

IR (KBr): 3100 - 2815 (CH), 2250 (CN), 1730 (C=O), 1685 (C=O)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,9 - 4,8 (m, 12 H), 7,0 - 7,5 (m, 8 H), 7,8 - 8,1 (m, 1 H)

5,6-Dihydro-3-cyano-4-phenyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 15



15

A) 3,3 g (0,01 Mol) 13a oder 3,5 g (0,01 Mol) 13b werden unter Alkoholatkatalyse in Methanol bzw. Ethanol zum Sieden

erhitzt. Nach 10 Stunden scheiden sich beim Abkühlen aus der rot gefärbten Lösung gelbe Kristalle ab.

Ausbeute: A 1,4 g (47 % d.Th.)

B) 2,3 g (0,01 Mol) 6a und 1,0 g (0,01 Mol) Cyanessigsäuremethylester bzw. 1,2 g (0,01 Mol) Cyanessigsäureethylester werden unter Natriumalkoholatzusatz in Methanol bzw. Ethanol 12 Stunden zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab.

Ausbeute: B 1,2 g (40 % d.Th.)

Schmp.: 216 - 18° C (Ethanol)

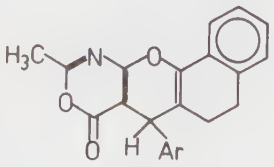
Analyse: $C_{20}H_{13}NO_2$ (299,3)

Ber.:	C 80,25	H 4,37	N 4,68
Gef.:	C 80,13	H 4,36	N 4,66

IR (KBr): 3080 - 2840 (CH), 2215 (CN), 1715 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,8 - 2,7 (m, 4 H und LM), 7,0 - 7,8 (m, 9 H)

5,6-Dihydro-10-methyl-7-phenyl-naphtho[1,2-g]-4H-pyrano-[2,3-d]1,3-oxazin 17



17

3,3 g (0,01 Mol) 13a bzw 3,5 g (0,01 Mol) 13b werden unter Zusatz von 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure 2 Stunden in Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die dunkelrote Lösung vorsichtig mit Eis hydrolysiert. Der dabei anfallende Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (76 % d.Th.)

Schmp.: 222 - 24° C (Eisessig)

Analyse: $C_{22}H_{17}NO_3$ (343,4) $M^+ = 343$ (MS)

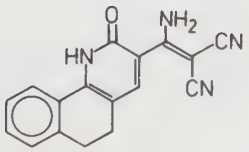
Ber.: C 76,95 H 4,99 N 4,08

Gef.: C 76,99 H 4,80 N 3,96

IR (KBr): 3060 - 2830 (CH), 1750 (C=O), 1680 (C=N), 1625 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,0 - 3,0 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 7,0 - 7,8 (m, 9 H)

3(1-Amino-2,2-dicyano-ethenyl)5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 22



22

A) Eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) 18 und 1,4 g (0,02 Mol) Malonsäuredinitril in Methanol wird unter Rühren zum Sieden

erhitzt. Auf Zugabe einer Spatelspitze Natriummethylat färbt sich die Lösung allmählich dunkelrot. Nach 2stündiger Reaktionszeit läßt man die klare Lösung erkalten und isoliert die nach 24 Stunden im Kühlschrank ausgefallenen gelben Kristalle.

Ausbeute: 1,4 g (49 % d.Th.)

B) Bei entsprechend längerer Reaktionszeit kann 22 auch erhalten werden, wenn die Reaktion in Methanol mit NaOH ohne Katalysator durchgeführt wird.

Ausbeute: 1,5 g (52 % d.Th.)

C) Die Reaktion in Benzol mit Triton B ^{R} als Base führt nach 2stündiger Umsetzung ebenfalls zu 22.

Ausbeute: 1,4 g (49 % d.Th.)

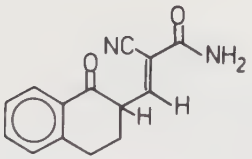
Schmp.: 350° C (Eisessig)

Analyse: $C_{17}H_{12}N_4O$ (288,4)

Ber.:	C 70,82	H 4,20	N 19,43
Gef.:	C 70,34	H 4,27	N 19,45

^{13}C-NMR (D_6-DMSO): 160,73 (C-2), 156,11 (C-3'), 154,56 , 152,80 , 139,50 (C-3), 134,13 , 133,10 , 130,39 , 128,08 , 126,89 , 126,67 , 125,59 , 116,60 (CN), 113,15 (CN), 67,49 (C-3''), 27,23 und 26,61 (C-5,6)

2(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-1-tetralon 23



23

1,7 g (0,01 Mol) 18 und 0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid werden in trockenem Benzol gelöst. Unter Zusatz von 5 Tropfen Triton B ^{R} rührt man 5 Stunden bei Raumtemperatur und engt die Lösung anschließend im Vakuum ein. Im Kühlschrank kristallisieren nach 24 Stunden gelbe Kristalle aus.

Ausbeute: 0,8 g (33 % d.Th.)

Schmp.: 168° C (Ethanol)

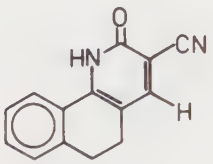
Analyse: $C_{14}H_{12}N_2O_2$ (240,3)

Ber.:	C 69,98	H 5,03	N 11,65
Gef.:	C 70,04	H 5,00	N 11,50

IR (KBr): 3260 (NH), 3120 - 2840 (CH), 2210 (CN), 1673 (C=O), 1610 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,4 - 3,1 (m, 4 H), 5,88 (b, 1 H), 6,9 - 7,8 (m, 4 H), 7,98 (s, 1 H), 9,9 (b, 1 H)

3-Cyano-5,6-dihydro-benzo[h]chinolin-2-on 20



20

1,2 g (0,05 Mol) 23 werden unter Zusatz von Triton B ® in Benzol am Wasserabscheider gekocht bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (ca. 3 Stunden). Danach wird die Lösung im Vakuum eingeengt und der schmierige Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,9 g (82 % d.Th.)

Schmp.: 315° C (Ethanol)

Analyse: $C_{14}H_{10}N_2O$ (222,2)

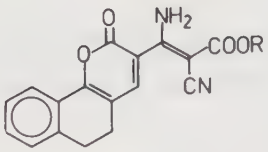
Ber.: C 75,66 H 4,53 N 12,60

Gef.: C 75,55 H 4,44 N 12,37

IR (KBr): 3200 - 2700 (CH, NH), 2210 (CN), 1640 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,1 - 3,1 (m, 4 H und LM), 7,0 - 7,6 (m, 3 H), 7,75 - 8,3 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 12,5 (b, 1 H)

3(1-Amino-2-cyano-2-methoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28a



28

R = CH_3

1,7 g (0,01 Mol) 18 und 2,0 g (0,02 Mol) Cyanessigsäure-methylester werden in Methanol gelöst und am Rückfluß unter Rühren zum Sieden erhitzt. Auf Zugabe von 5 ml einer 20proz. Natronlauge färbt sich die Lösung langsam dunkelrot. Nach 4 Stunden läßt man abkühlen. Im Kühlschrank kristallisieren gelbe Kristalle aus.

Ausbeute: 1,5 g (47 % d.Th.)

Schmp.: 208 - 10° C (Eisessig)

Analyse: $C_{18}H_{14}N_2O_4$ (322,3) M^+ = 322 (MS)

Ber.:	C 67,08	H 4,38	N 8,69
Gef.:	C 67,09	H 4,26	N 8,71

3(1-Amino-2-cyano-2-ethoxicarbonyl-ethenyl)5,6-dihydro-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 28b

R = C_2H_5

Analog 28a werden 1,7 g (0,01 Mol) 18 und 2,4 g (0,02 Mol) Cyanessigsäureethylester in Ethanol umgesetzt.

Ausbeute: 1,5 g (45 % d.Th.)

Schmp.: 225° C (Eisessig)

Analyse: $C_{19}H_{16}N_2O_4$ (336,4) M^+ = 336 (MS)

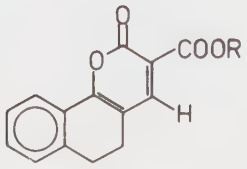
Ber.: C 67,85 H 4,79 N 8,33

Gef.: C 67,59 H 4,73 N 8,40

IR (KBr): 3380 (NH), 3250 (NH), 3200 (NH), 2200 (-CN), 1724 (C=O), 1677 (C=O), 1616 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,27 (t, 3 H), 2,6 - 3,1 (m, 4 H), 4,25 (q, 2 H), 7,3 - 8,0 (m, 4 H), 7,95 (s, 1 H), 8,97 (b, 1 H), 9,23 (b, 1 H

5,6-Dihydro-3-methoxicarbonyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 30a



30

R = CH_3

A) 1,7 g (0,01 Mol) 18 und eine äquimolare Menge Cyanessigsäureethylester werden unter Rühren und Zugabe einer Spatelspitze Natriummethylat 10 Minuten in Methanol zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und vorsichtig bei pH 3 hydrolysiert. Der dabei anfallende gelbe Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 1,0 g (39 % d.Th.)

B) 1,6 g (0,005 Mol) 28a werden in Methanol gelöst und mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die Hydrolyse bei pH 3 liefert gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0,7 g (54 % d.Th.)

Schmp.: 168 - 70° C (Eisessig)

Analyse: $C_{15}H_{12}O_4$ (256,3) $M^+ = 256$ (MS)

Ber.: C 70,31 H 4,72

Gef.: C 70,13 H 4,74

IR (KBr): 1755 (C=O), 1690 (C=O), 1623 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,4 - 3,2 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 7,0 - 7,5 (m, 3 H), 7,7 - 8,0 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

5,6-Dihydro-3-ethoxicarbonyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on 30b

R = C_2H_5

Analog der Darstellung von 30a werden 1,7 g (0,01 Mol) 18 mit einer äquimolaren Menge Cyanessigsäureethylester in Ethanol umgesetzt.

Ausbeute: 1,2 g (44 % d.Th.)

B) 1,7 g (0,005 Mol) 28b werden analog 30a (Methode B) umgesetzt.

Ausbeute: 0,7 g (52 % d.Th.)

Schmp.: 141 - 43° C (Eisessig)

Analyse: $C_{16}H_{14}O_4$ (270,3)

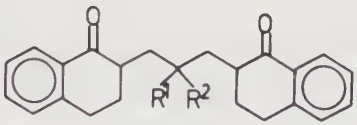
Ber.: C 71,10 H 5,22

Gef.: C 71,13 H 5,11

IR (KBr): 1755 (C=O), 1690 (C=O), 1626 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,38 (t, 3 H), 2,4 - 3,2 (m, 4 H), 4,33 (q, 2 H), 7,0 - 7,5 (m, 3 H), 7,6 - 7,9 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2,2-dicyanopropan 33a



33

$R_1 = R_2 = -CN$

1,6 g (0,01 Mol) 31 und 0,4 g (0,005 Mol) Malonsäuredinitril werden in Ethanol gelöst. Unter Zugabe einer Spatelspitze Natriumethylat wird 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der nach dieser Zeit gebildete farblose Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (84 % d.Th.)

Statt 31 werden 2,8 g (0,01 Mol) 32 eingesetzt und unter sonst gleichen Bedingungen umgesetzt.

Ausbeute: 1,5 g (79 % d.Th.)

Schmp.: 158 - 60° C (Ethanol)

Analyse: $C_{25}H_{22}N_2O_2$ (382,5) $M^+ = 382$ (MS)

Ber.: C 78,51 H 5,79 N 7,32

Gef.: C 78,12 H 5,72 N 7,27

IR (KBr): 3070 - 2840 (CH), 2240 (-CN), 1675 (C=O)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,7 - 3,4 (m, 14 H), 7,0 - 7,7 (m, 6 H), 7,8 - 8,1 (m, 2 H)

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2-carboxamido-2-cyanopropan 33b

R_1 = -CN R_2 = $-CONH_2$

0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid wird in Ethanol mit der äquivalenten Menge Natrium in das Natriumsalz überführt. Zu der Suspension werden in der Siedehitze 5,6 g (0,02 Mol) 32 langsam unter Rühren zugesetzt. Dabei tritt Farbänderung nach gelb ein. Nach ca. 1 Stunde haben sich farblose Kristalle abgeschieden, die aus Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute:	1,9 g (48 % d.Th.)
Schmp.:	238 - 40° C (Eisessig)
Analyse:	$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400,5) M^+ = 400 (MS)
Ber.:	C 74,98 H 6,04 N 7,00
Gef.:	C 73,73 H 6,05 N 6,87
IR (KBr):	3460 (NH), 3240 (NH), 3100 - 2820 (CH), 1682 (C=O), 1660 (C=O)
^{1}H-NMR:	Zu geringe Löslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln

1,3-bis(1-Tetralonyl-2)2-cyano-2-methoxicarbonylpropan 33c

R_1 = -CN R_2 = $-COOCH_3$

Analog der Darstellung von 33a werden 2,8 g (0,01 Mol) 32 mit 0,5 g (0,005 Mol) Cyanessigsäuremethylester umgesetzt.
Reaktionszeit: 24 Stunden

Ausbeute: 1,6 g (77 % d.Th.)

Schmp.: 150° C (Methanol)

Analyse: $C_{26}H_{25}N\ O_4$ (400,5)

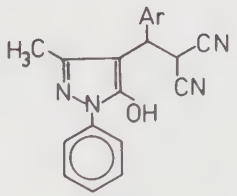
Ber.: C 75,16 H 6,06 N 3,37

Gef.: C 75,01 H 5,99 N 3,17

IR (KBr): 3050 - 2840 (CH), 2215 (CN), 1752 (C=O), 1675 (C=O)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,5 - 3,1 (m, 14 H), 3,83 (s, 1 H), 7,0 - 7,6 (m, 6 H), 7,8 - 8,2 (m, 2 H)

4(2,2-Dicyano-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol 35a



35

Ar = p-CH_3-C_6H_4

2,8 g (0,01 Mol) 34b werden in Ethanol mit 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die zunächst tiefrote Lösung entfärbt sich dabei allmählich, und es bilden sich farblose Kristalle.

Ausbeute: 3,2 g (94 % d.Th.)

Schmp.: 180° C (Ethanol)

Analyse: $C_{21}H_{18}N_4O$ (342,4)

Ber.: C 73,67 H 5,30 N 16,36

Gef.: C 73,67 H 5,27 N 16,48

IR (KBr): 3300 - 2300 (OH), 2250 (CN), 1612 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,20 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,56 und 4,75 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 5,8 und 5,98 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 7,0 - 8,0 (m, 10 H)

4(2,2-Dicyano-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol 35b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog 35a werden 2,9 g (0,01 Mol) 34c unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Reaktionszeit: 3 Tage

Ausbeute: 2,9 g (81 % d.Th.)

Schmp.: 187° C (Ethanol)

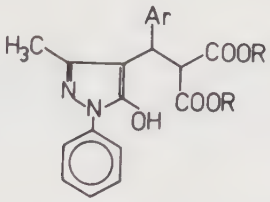
Analyse: $C_{21}H_{18}N_4O_2$ (358,4)

Ber.: C 70,38 H 5,06 N 15,63

Gef.: C 70,27 H 5,10 N 15,63

IR (KBr): 3300 - 2300 (OH), 2250 (CN), 1610 (C=C)

4(2,2-Methoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 37a



37

Ar = p-CH_3-C_6H_4 R = CH_3

2,8 g (0,01 Mol) 34b und 1,4 g (0,01 Mol) Malonsäuredimethylester werden in Methanol gelöst. Die tiefrote Lösung versetzt man unter Rühren mit 2 ml 20proz. Natronlauge. Allmählich verschwindet die rote Farbe, und es scheiden sich farblose Kristalle ab. Nach Absaugen kann durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum weiteres 37a gewonnen werden.

37a läßt sich ebenfalls erhalten wenn man die Reaktion bei Raumtemperatur in wasserfreiem Benzol mit Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid-Lösung (Triton B ^{R}) als Base durchführt.

Ausbeute: 3,1 g (76 % d.Th.)

Schmp.: 158° C (Methanol)

Analyse: $C_{23}H_{24}N_2O_5$ (408,46)

Ber.:	C 67,63	H 5,92	N 6,86
Gef.:	C 67,56	H 5,81	N 6,89

IR (KBr): 3300 - 2300 (OH), 1752 (C=O), 1615 (C=C)

4(2,2-Methoxicarbonyl-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 37b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4 R = CH_3

Analog 37a werden 2,9 g (0,01 Mol) 34c mit äquimolarer Menge Malonsäuredimethylester unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt.

Ausbeute: 2,8 g (66 % d.Th.)

Schmp.: 126 - 128° C (Methanol)

Analyse: $C_{23}H_{24}N_2O_6$ (424,46)

Ber.: C 65,08 H 5,69 N 6,59

Gef.: C 64,97 H 5,71 N 6,60

IR (KBr): 3300 - 2300 (OH), 1756 (C=O), 1620 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,05 (s, 3 H), 3,42 (s, 3 H), 3,5 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,17 und 4,53 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 4,83 und 5,03 (AB, 1 H, J = 11 Hz 6,53 - 7,8 (m, 10 H)

4(2,2-Ethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 37c

Ar = p-CH_3-C_6H_4 R = C_2H_5

Analog 37a werden 2,8 g (0,01 Mol) 34b mit 1,6 g (0,01 Mol) Malonsäurediethylester in Ethanol umgesetzt.

Ausbeute: 3,8 g (87 % d.Th.)

Schmp.: 121 - 123° C (Ethanol)

Analyse: $C_{25}H_{28}N_2O_5$ (436,5)

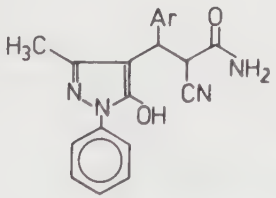
Ber.: C 68,79 H 6,46 N 6,41

Gef.: C 68,51 H 6,50 N 6,58

IR (KBr): 3300 - 2400 (OH), 1730 (C=O), 1710 (C=O), 1608 (C=C),

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,7 - 1,3 (m, 6 H), 2,07 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,58 - 4,48 (m, 5 H), 4,85 und 5,05 (AB, 1 H, J = 12 Hz), 6,7 - 7,8 (m, 9 H), 10,1 (b, 1 H)

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-phenylethyl)3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol 38a



38

Ar = C_6H_5

2,6 g (0,01 Mol) 34a und 0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid werden in 50 ml Methanol unter Zusatz einer katalytischen Menge Natronlauge 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellgelb gewordene Lösung wird im Vakuum eingeengt und der gebildete Niederschlag abgetrennt.

Ausbeute: 2,4 g (69 % d.Th.)

Schmp.: 150° C (Eisessig)

Analyse: $C_{20}H_{18}N_4O_2$ (346,4)

Ber.: C 69,36 H 5,17 N 16,18

Gef.: C 69,33 H 5,14 N 16,33

IR (KBr): 3500 - 2500 (OH,NH), 2230 (CN), 1670 (C=O), 1622 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,17 und 2,23 (2 s, 3 H), 4,23 und 4,41 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 4,93 und 5,12 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 7,0 - 8,0 (m, 12 H)

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 38b

Ar = p-CH_3-C_6H_4

Analog 38a werden 2,8 g (0,01 Mol) 34b mit Cyanacetamid umgesetzt. Reaktionszeit: 2 Stunden

Ausbeute: 2,8 g (78 % d.Th.)

Schmp.: 148° C (Eisessig)

Analyse: $C_{21}H_{20}N_4O_2$ (360,42)

Ber.: C 69,98 H 5,59 N 15,54

Gef.: C 69,82 H 5,62 N 15,59

IR (KBr): 3330 - 3200 (NH), 2231 (C=N), 1682 (C=O), 1639 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,13 und 2,27 (6 H), 4,18 und 4,37 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 4,87 und 5,05 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 6,9 - 8,0 (m, 11 H)

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-methoxiphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol · 38c

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog 38a werden 2,9 g (0,01 Mol) 34c mit Cyanacetamid umgesetzt. Reaktionszeit: 12 Stunden

Ausbeute: 2,4 g (64 % d.Th.)

Schmp.: 135° C (Eisessig)

Analyse: $C_{21}H_{20}N_4O_3$ (376,4)

Ber.:	C 67,01	H 5,36	N 14,88
Gef.:	C 66,45	H 5,30	N 14,83

IR (KBr): 3370 - 3170 (NH), 2228 (CN), 1682 (C=O), 1605 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,13 und 2,27 (3 H), 3,7 (s, 3 H), 4,17 und 4,35 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 4,85 und 5,03 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 6,7 - 8,0 (m, 11 H)

4(2-Carboxamido-2-cyano-1-p-nitrophenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 38d

Ar = p-NO_2-C_6H_4

Analog 38a werden 3,1 g (0,01 Mol) 34d mit Cyanacetamid umgesetzt. Reaktionszeit: 4 Stunden

Ausbeute: 2,9 g (74 % d.Th.)

Schmp.: 157° C (Eisessig)

Analyse: $C_{20}H_{17}N_5O_4$ (391,3)

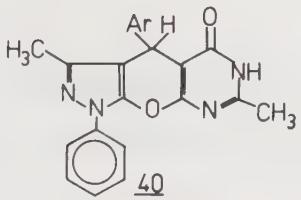
Ber.: C 61,38 H 4,38 N 17,89

Gef.: C 61,45 H 4,41 N 17,91

IR (KBr): 3700 - 2500 (NH), 2229 (CN), 1710 (C=O), 1621 (C=C), 1520 (NO_2), 1340 (NO_2)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,22 und 2,3 (3 H), 4,43 und 4,62 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 5,02 und 5,2 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 7,0 - 8,4 (m, 11 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-6H-pyrimidino[4',5':5,6]4H-pyrano[2,3-c]pyrazol 40a



40

Ar = C_6H_5

A) 3,5 g (0,01 Mol) 38a werden in 50 ml Acetanhydrid unter Rühren und Zusatz von 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung dunkel. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Methanol versetzt. Aus der klaren Lösung kristallisiert 40a beim 24stdg. Stehen im Kühlschrank aus.

Ausbeute: A 1,8 g (49 % d.Th.)

B) Unter den selben Reaktionsbedingungen werden 3,3 g (0,01 Mol) 36a in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: B 2,0 g (54 % d.Th.)

Schmp.: 330° C (Eisessig)

Analyse: $C_{22}H_{18}N_4O_2$ (370,4)

Ber.:	C 71,34	H 4,90	N 15,13
Gef.:	C 71,18	H 4.87	N 15,35

IR (KBr): 3200 - 2200 (NH), 1650 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,92 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H),
5,03 (s, 1 H), 7,1 - 7,9 (m, 11 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methylphenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 40b

Ar = p-CH_3-C_6H_4

Analog 40a werden 3,6 g (0,01 Mol 38b (Methode A) oder 3,3 g (0,01 Mol) 36b (Methode B) in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: A 2,2 g (57 % d.Th.)

Ausbeute: B 2,0 g (63 % d.Th.)

Schmp.: 331° C (Eisessig)

Analyse: $C_{23}H_{20}N_4O_2$ (384,4)

Ber.:	C 71,86	H 5,24	N 14,58
Gef.:	C 71,58	H 5,21	N 15,07

IR (KBr): 3200 - 2400 (NH), 1657 (C=O),

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,93 (s, 3 H), 2,14 und 2,27 (6 H),
5,08 (s, 1 H), 7,0 - 7,9 (m, 10 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methoxiphenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano[2,3-c]pyrazol 40c

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

Analog 40a werden 3,8 g (0,01 Mol) 38c (Methode A) oder 3,5 g (0,01 Mol) 36c (Methode B) in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: A 1,9 g (48 % d.Th.)

Ausbeute: B 1,9 g (48 % d.Th.)

Schmp.: 336° C (Eisessig)

Analyse: $C_{23}H_{20}N_4O_3$ (400,4)

Ber.: C 68,99 H 5,03 N 13,99

Gef.: C 69,15 H 4,97 N 13,94

IR (KBr): 3200 - 2500 (NH), 1655 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,95 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,05 (s, 1 H), 6,8 - 8,3 (m, 10 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-nitrophenyl-6H-pyrimidino [4',5':5,6] 4H-pyrano[2,3-c]pyrazol 40d

Ar = p-NO_2-C_6H_4

Analog 40a werden 3,9 g (0,01 Mol) 38d oder 3,7 g (0,01 Mol) 36d in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: A 2,1 g (51 % d.Th.)

Ausbeute: B 2,2 g (53 % d.Th.)

Schmp.: 350° C (Eisessig)

Analyse: $C_{22}H_{17}N_5O_4$ (415,4)

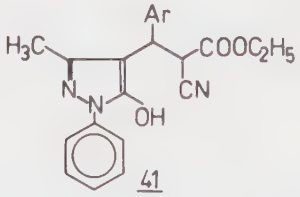
Ber.: C 63,61 H 4,12 N 16,86

Gef.: C 63,56 H 4,14 N 16,86

IR (KBr): 3220 - 2400 (NH), 1655 (C=O), 1520 (NO_2), 1345 (NO_2)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,96 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 5,04 (s, 1 H), 7,0 - 8,0 (m, 10 H)

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-phenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 41a



41

Ar = C_6H_5

2,6 g (0,01 Mol) 34a werden mit 1,2 g (0,01 Mol) Cyanessigsäureethylester bei Raumtemperatur unter Zusatz von 5 ml 20%iger Natronlauge in Ethanol bis zum Verschwinden der roten Farbe gerührt. Beim Einengen im Vakuum bildet sich ein farbloser kristalliner Niederschlag.

Ausbeute: 3,4 g (81 % d.Th.)

Schmp.: 104 - 106° C (Ethanol)

Analyse: $C_{22}H_{21}N_3O_3$ x C_2H_5OH (421,5)

Ber.: C 68,39 H 6,46 N 9,97

Gef.: C 68,00 H 6,49 N 9,93

IR (KBr): 3600 - 2200 (OH), 2240 (CN), 1725 (C=O), 1615 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,73 - 1,27 (m, 6 H), 1,80 und 1,93 (3 H) 3,37 - 4,3 (m, 6 H), 4,78 und 4,88 und 4,96 und 5,07 (2 AB, 1 H, J = 11 Hz), 6,7 - 7,6 (m, 11 H)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 0,8 - 1,2 (m, 6 H), 2,28 und 2,31 (3 H), 3,7 - 4,5 (m, 5 H), 5,03 und 5,21 (AB, 1 H, J = 11 Hz), 6,9 - 7,9 (m, 10 H), 11,3 (b, 1 H)

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonyl-1-p-methylphenylethyl)3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 41b

Ar = p-CH_3-C_6H_4

Analog 41a werden 2,8 g (0,01 Mol) 34b unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen mit Cyanessigester umgesetzt.

Ausbeute: 3,1 g (80 % d.Th.)

Schmp.: 145° C (Ethanol)

Analyse: $C_{23}H_{23}N_3O_3$ (389,5) M^+ = 389 (MS)

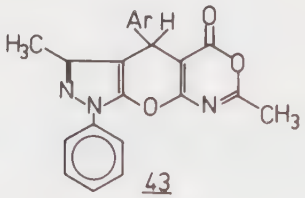
Ber.: C 70,93 H 5,95 N 10,79

Gef.: C 70,80 H 5,97 N 10,89

IR (KBr): 3300 - 2300 (OH), 2240 (CN), 1750 (C=O), 1620 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0,8 - 1,4 (m, 3 H), 1,86 und 2,02 (3 H), 2,27 (b, 3 H), 3,6 - 4,4 (m, 4 H), 4,87 und 4,95 und 5,05 und 5,13 (2 AB, 1 H, J = 11 Hz), 6,8 - 7,6 (m, 9 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-oxazino [4',5':5,6] 4H pyrano [2,3-c] pyrazol 43a



43

Ar = C_6H_5

4,2 g (0,01 Mol) 41a werden unter Rühren und Zusatz von 4 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure in 50 ml Acetanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 3 Stunden läßt man die dunkelrot gewordene Lösung abkühlen. Dabei bildet sich ein farbloser kristalliner Niederschlag, der aus Eisessig umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,3 g (35 % d.Th.)

Schmp.: 270 - 72° C (Eisessig)

Analyse: $C_{22}H_{17}N_3O_3$ (371,4) M^+ = 371 (MS)

Ber.: C 71,15 H 4,61 N 11,31

Gef.: C 70,71 H 4,60 N 11,33

IR (KBr): 1750 (C=O), 1640 (C=N), 1605 (C=C)

^{1}H-NMR (CF_3COOH): 2,27 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 5,25 (s, 1 H), 7,4 (s, 5 H), 7,7 (s, 5 H)

3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4-p-methylphenyl-oxazino [4',5':5,6] 4H-pyrano [2,3-c] pyrazol 43b

Ar = p-CH_3-C_6H_4

Analog 43a werden 3,9 g (0,01 Mol) 41b in Acetanhydrid umgesetzt.

Ausbeute: 1,8 g (47 % d.Th.)

Schmp.: 246° C (Eisessig)

Analyse: $C_{23}H_{19}N_3O_3$ (385,4) M^+ = 385 (MS)

Ber.: C 71,68 H 4,97 N 10,90

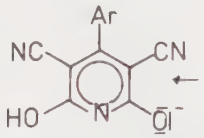
Gef.: C 69,83 H 4,95 N 10,84

IR (KBr): 1765 (C=O), 1645 (C=N), 1620 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,23 und 2,37 (9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,9 - 7,9 (m, 9 H)

3,5-Dicyano-2,6-dihydroxi-4-p-chlorphenylpyridin

Ammoniumsalz 45



45

Ar= p-Cl-C_6H_4

Eine Mischung aus 3,2 g (0,01 Mol) 4-p-Chlorbenzyliden-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on, 2,0 g (0,02 Mol) Cyanessigsäuremethylester und 8,1 g (0,1 Mol) Ammoniumacetat werden auf 140° C erhitzt und unter Rühren 8 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen setzt man wenig Methanol zu und isoliert die ausfallenden Kristalle.

Ausbeute: 1,4 g (51 % d.Th.)

Schmp.: 320° C (Eisessig)

Analyse: $C_{13}H_9N_4O_2Cl$ (288,7)

Ber.:	C 54,09	H 3,14	N 19,42	Cl 12,28
Gef.:	C 54,33	H 3,05	N 19,86	Cl 12,57

IR (KBr): 3300 - 2750 (OH,NH), 2205 (CN)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 6,23 (b, 1 H), 7,10 (b, 1 H), 7,93 (b, 1 H), 7,5 (s, 4 H), 10,23 (b, 1 H)

Koaleszenzmessung an 4-Dimethylaminomethylen-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-on 46a

Etwa 100 mg 46a wurden in 1 ml D_6-DMSO aufgelöst, in ein NMR-Röhrchen gefrittet und dieses zugeschmolzen.

Das Spektrum wurde mit dem Gerät A60-D der Fa. Varian aufgezeichnet. Die Temperaturregulung erfolgte mit dem Zusatzgerät V6040. Die temperaturabhängigen Signale einer Ethylenglycolprobe dienten zur Temperaturbestimmung. Der so ermittelte Wert für T_c kann innerhalb eines Fehlers von $\pm$ 2° C als genau betrachtet werden [111].

Die Bestimmung des Linienabstandes erfolgte im Gebiet des langsamen Austausches bei 37° C. Eine Abkühlung der Probe auf tiefere Temperaturen hatte keine Vergrößerung des Signalabstandes zur Folge. Der bei dieser Methode anzunehmende Fehler beträgt maximal $\pm$ 0,2 Hz.

Auswertung:

Nach Günther [71] gilt die Näherungslösung

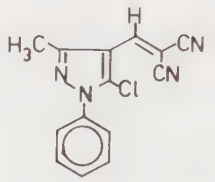
$$\Delta G^{\neq} = 4{,}57\ T_c\ (9{,}97 + \log \frac{T_c}{\delta \upsilon})\ \left[\text{cal/Mol}\right]$$

Für die Meßfehler der Temperatur T_c und des Linienabstandes wurde die "Methode der kleinsten Fehlerquadratsummen" auf die Gleichung angewendet.

Ergebnis:

Lösungsmittel	:	D_6-DMSO
Linienabstand	:	27 $\pm$ 0,2 Hz
Koaleszenztemperatur	:	355,15 $\pm$ 2 K
freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^{\neq}$	:	18,00 $\pm$ 0,11 kcal/Mol $\hat{=}$ 75,36 kJ/Mol

5-Chlor-4(2,2-dicyanoethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol 48



2,3 g (0,01 Mol) 46a werden mit 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril unter Zusatz von katalytischen Mengen Natronlauge in Ethanol bei Raumtemperatur eine halbe Stunde gerührt. Es entweichen dabei ammoniakalisch riechende, Lackmuspapier bläuende Dämpfe. Durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wird vorsichtig bei pH 3 hydrolysiert. Der gebildete hellgelbe Niederschlag wird aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 2,2 g (82 % d.Th.)

Schmp.: 134 - 35° C (Essigsäure 30 %)

Analyse: $C_{14}H_9N_4Cl$ (268,7)

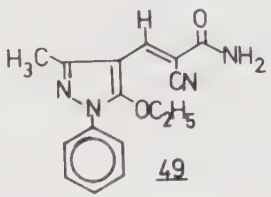
Ber.:	C 62,58	H 3,38	N 20,85	Cl 13,19
Gef.:	C 62,48	H 3,37	N 20,79	Cl 13,22

IR (KBr): 2220 (CN), 1596 (C=C)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 2,55 (s, 3 H), 7,63 (s, 5 H), 7,73 (s, 1 H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 150,60 (C-Ar-), 149,91 (C-4'), 137,06 (C-3), 131,49 (C-5), 129,73 (C-Ar), 129,59 (C-Ar), 125,12 (C-Ar), 121,27 (C-4), 114,19 (CN), 113,14 (CN), 83,14 (C-4''), 15,66 (CH_3)

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-5-ethoxi-3-methyl-1-phenylpyrazol 49



49

Analog 48 werden 2,3 g (0,01 Mol) 46a mit Malonsäuredinitril umgesetzt. Nach 3 Stunden hydrolysiert man vorsichtig mit Eis. Es bildet sich ein gelber Niederschlag, der aus Benzol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,5 g (51 % d.Th.)

Schmp.: 201° C (Benzol)

Analyse: $C_{16}H_{16}N_4O_2$ (296,3)

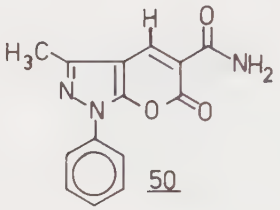
Ber.: C 64,85 H 5,44 N 18,91

Gef.: C 64,63 H 5,41 N 18,84

IR (KBr): 3340 - 3165 (NH), 2205 (CN), 1640 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,38 (t, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 4,4 (q, 2 H), 6,9 - 8,1 (m, 6 H), 9,5 (bs, 2 H)

5-Carboxamido-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano[2,3-c]pyrazol 50



50

A) 2,3 g (0,01 Mol) 46a und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden unter Zusatz katalytischer Mengen Natriumethylat in Ethanol gelöst. Man läßt 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren und hydrolysiert anschließend vorsichtig bei pH 3. Die anfallenden gelben Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,1 g (78 % d.Th.)

B) 3,0 g (0,01 Mol) 49 werden in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 5 ml konz. Salzsäure 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein hellgelber Niederschlag aus.

Ausbeute: 2,1 g (78 % d.Th.)

C) 3,4 g (0,01 Mol) des Natriumsalzes 55 werden analog Methode B umgesetzt. Beim Abkühlen kristallisiert 50 ebenfalls aus.

Ausbeute: 2,3 g (86 % d.Th.)

D) 2,7 g (0,01 Mol) 48 werden analog Methode B umgesetzt.
Reaktionszeit: 30 Minuten

Ausbeute: 1,8 g (67 % d.Th.)

Schmp.: 260 - 62° C (Ethanol)

Analyse: $C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269,3) M^+ = 269 (MS)

Ber.: C 62,45 H 4,12 N 15,60

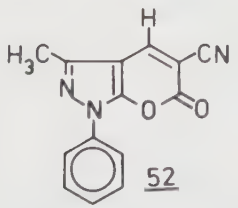
Gef.: C 62,28 H 4,12 N 15,65

IR (KBr): 3420 - 3160 (NH), 1740 (C=O), 1670 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,38 (s, 3 H), 7,2 - 8,2 (m, 7 H), 8,93 (s, 1 H)

^{13}C-NMR (D_6-DMSO): 162,91 (C-5'), 159,39 (C-6), 150,90 (C-7a), 146,46 (C-3), 144,62 (C-4), 136,01 (C-Ar), 129,55 (m, C-Ar), 127,55 (p, C-Ar), 120,51 (o, C-Ar), 109,28 (C-3a), 102,46 (C-5), 12,06 (CH_3)

5-Cyano-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano[2,3-c]pyrazol 52



52

2,3 g (0,01 Mol) 46a und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden in trockenem Benzol unter Zusatz von 5 Tropfen

Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid-Lösung (Triton B ^{R}) 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbrote Lösung wird im Vakuum eingeengt und der schmierige Rückstand aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g (56 % d.Th.)

Schmp.: 195° C (Essigsäure 30 %)

Analyse: $C_{14}H_9N_3O_2$ (251,2)

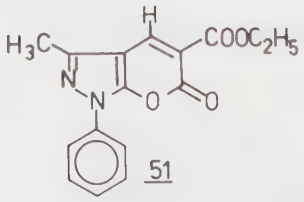
Ber.: C 66,93 H 3,61 N 16,72

Gef.: C 66,94 H 3,62 N 16,69

IR (KBr): 2220 (CN), 1755 (C=O)

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 2,48 (s, 3 H), 7,4 - 8,1 (m, 3 H), 8,78 (s, 1 H)

5-Ethoxicarbonyl-3-methyl-6-oxo-1-phenyl-2H-pyrano[2,3-c]pyrazol 51



51

A) 3,0 g (0,01 Mol) 49 werden unter Zusatz von 10 ml konz. Salzsäure 3 Stunden in 50 ml Ethanol zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein kräftig gelber Niederschlag aus.

Ausbeute: 1,9 g (66 % d.Th.)

B) 2,7 g (0,01 Mol) 50 werden analog 93 behandelt.

Ausbeute: 2,1 g (71 % d.Th.)

C) 3,2 g (0,01 Mol) 57 werden analog 93 behandelt.

Reaktionszeit: 1 Stunde

Ausbeute: 2,4 g (81 % d.Th.)

D) 1,6 g (0,005 Mol) 57 werden im Reagenzglas geschmolzen. Nach dem Abkühlen kocht man kurz mit Ethanol auf und trennt die gebildeten gelben Kristalle ab.

Ausbeute: 1,2 g (81 % d.Th.)

Schmp.: 162 - 64° C (Ethanol)

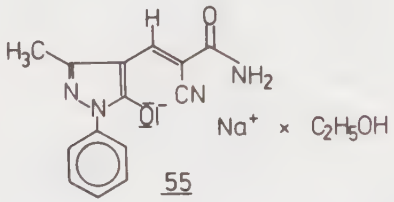
Analyse: $C_{16}H_{14}N_2O_4$ (298,3)

Ber.:	C 64,42	H 4,73	N 9,39
Gef.:	C 65,03	H 4,71	N 9,65

IR (KBr): 1782 (C=O, Lacton), 1709 (C=O, Ester)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,4 (t, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 4,42 (q, 2 H)
7,2 - 8,3 (m, 5 H), 8,67 (s, 1 H)

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol, Natrium-Salz 55



55

2,3 g (0,01 Mol) 46a und 0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid werden unter Zugabe einer molaren Menge Natriumethylat in Ethanol bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer halben Stunde wird der gebildete gelbe Niederschlag abgetrennt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,1 g (92 % d.Th.)

Schmp.: 255° C (Ethanol)

Analyse: $C_{14}H_{11}N_4O_2Na \times C_2H_5OH$ (336,3)

Ber.: C 57,14 H 5,09 N 16,66

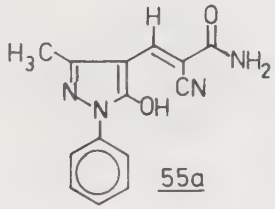
Gef.: C 57,08 H 5,04 N 16,70

IR (KBr): 3480 - 3320 (NH), 2190 (CN), 1650 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,05 (t, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,47 (q, 2 H), 6,67 (b, 2 H), 6,8 - 7,5 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 7,9 - 8,2 (m, 2 H)

^{13}C-NMR (D_6-DMSO): 167,03 (C=O), 165,74 (C-5), 147,46 (C-3), 144,04 (C-4'), 140,16 (C-Ar), 128,32 (m, C-Ar), 122,35 (p, C-Ar), 120,83 (CN), 117,29 (o, C-Ar), 102,68 (C-4), 75,53 (C-4''), 59,63 ($-CH_2-$), 18,88 ($-CH_3$), 14,54 ($-CH_3$)

4(2-Carboxamido-2-cyanoethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol 55a



55a

3,4 g (0,01 Mol) des Natriumsalzes 55 werden in 50%igem Ethanol gelöst und vorsichtig mit verdünnter Salzsäure bis pH 6 titriert. Anschließend wird der entstandene Niederschlag in Chloroform gelöst, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Dabei fällt 55 als schmieriger Niederschlag aus, der aus Ethanol umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 1,7 g (64 % d.Th.)

Schmp.: 154° C (Ethanol)

Analyse: $C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268,3)

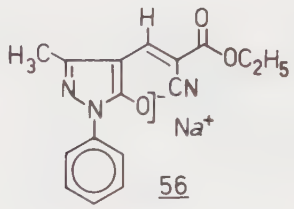
Ber.: C 62,68 H 4,51 N 20,88

Gef.: C 62,26 H 4,41 N 20,90

IR (KBr): 3340 - 3160 (NH), 2210 (CN), 1660 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,08 (s, 3 H), 7,1 - 7,9 (m, 7 H), 7,98 (s, 1 H)

4(2-Cyano-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol, Natrium-Salz 56



56

Analog der Darstellung von 55 werden 2,3 g (0,01 Mol) 46a mit 1,2 g (0,01 Mol) Cyanessigsäureethylester und molaren Mengen Natriumethylat umgesetzt.

Ausbeute: 2,9 g (91 % d.Th.)

Schmp.: 326 - 28° C (Ethanol)

Analyse: $C_{16}H_{14}N_3O_3Na$ (319,3)

Ber.: C 60,19 H 4,42 N 13,16

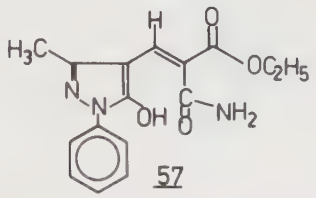
Gef.: C 60,02 H 4,46 N 13,11

IR (KBr): 2185 (CN), 1640 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 1,27 (t, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 4,14 (q, 2 H), 6,8 - 8,2 (m, 6 H)

^{13}C-NMR (D_6-DMSO): 167,67 (C-5), 165,05 (C=O), 148,08 (C-3), 142,54 (C-4'), 140,53 (Ar), 128,37 (p,m, Ar), 122,24 (CN), 117,46 (o, Ar), 101,05 (C-4), 80,32 (C-4''), 56,21 (CH_2), 18,61 (CH_3), 1655 (CH_3)

4(2-Carboxamido-2-ethoxicarbonylethenyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol 57



57

Analog der Darstellung von 71 werden 3,2 g des Natriumsalzes 72 mit verdünnter Salzsäure behandelt.

Ausbeute: 2,3 g (73 % d.Th.)

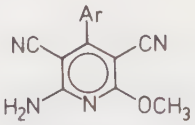
Schmp.: (Ethanol)

Analyse: $C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,3)

Ber.:	C 60,94	H 5,43	N 13,32
Gef.:	C 60,97	H 5,40	N 13,43

IR (KBr): 3360 - 3160 (NH), 1670 (C=O), 1660 (C=O)

2-Amino-3,5-dicyano-6-methoxi-4-p-methoxiphenylpyridin 63



63

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

2,5 g (0,01 Mol) 58 und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril bzw. 0,9 g (0,01 Mol) Cyanacetamid werden in Methanol zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe katalytischer Mengen Natriummethylat färbt sich die Lösung rotbraun. Man läßt noch 30 Minuten weitersieden und isoliert die im Kühlschrank nach 12 Stunden ausgefallenen Kristalle.

Ausbeute: 0,9 g (64 % d.Th.)

Schmp.: 275 - 77° C (Eisessig)

Analyse: $C_{15}H_{12}N_4O_2$ (280,3) M = 280 (MS)

Ber.: C 64,28 H 4,32 N 19,99

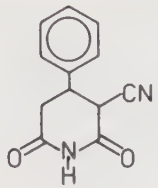
Gef.: C 63,52 H 4,39 N 19,90

IR (KBr): 3430, 3330, 3230 (NH), 2210 (CN)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 3,87 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 7,07 und 7,22 (AB, 1 H, J = 9 Hz), 7,43 und 7,58 (AB, 1 H, J = 9 Hz), 7,8 (b, 2 H)

63 kann ebenfalls erhalten werden, wenn man die Verbindungen 59, 60 und 61 unter den oben angegebenen Bedingungen mit Malonsäuredinitril bzw. Cyanacetamid umsetzt.

3-Cyano-4-phenyl-piperidin-2,6-dion 64



64

A) 1,6 g (0,01 Mol) Zimtsäuremethylester 5a und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden in einer 5%igen Natriummethylatlösung 3 Stunden unter Rückfluß und Rühren zum Sieden erhitzt. Dabei färbt sich die Lösung allmählich dunkelrot. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure angesäuert und vorsichtig bei pH 3 hydrolysiert. Anschließend wird mit Ether ausgeschüttelt, über Calciumchlorid getrocknet und die Etherphase im Vakuum eingeengt. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,5 g (70 % d.Th.)

B) 1,5 g (0,01 Mol) Zimtsäureamid 5b werden mit 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril analog Methode A umgesetzt. Die farblosen Kristalle werden mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,8 g (37 % d.Th.)

Schmp.: 221 - 23° C (Methanol)

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2O_2$ (214,2)

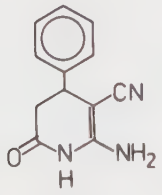
Ber.: C 67,28 H 4,71 N 13,08

Gef.: C 67,30 H 4,71 N 13,25

IR (KBr): 3200 - 3100 (NH), 2250 (CN), 1685 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 2,6 - 4,2 (m, 3 H), 4,73 und 4,93 (1 H), 7,38 (s, 5 H), 11,4 (s, 1 H)

6-Amino-5-cyano- ,4-dihydro-4-phenyl-2-pyridon 68



68

Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen Zimtsäureamid 5b und Malonsäuredinitril analog der Darstellung von 64 Methode B läßt sich durch fraktionierende Kristallisation neben 64 als weiteres Produkt Verbindung 68 isolieren.

Ausbeute: 1,2 g (56 % d.Th.)

Schmp.: 190° C (Methanol)

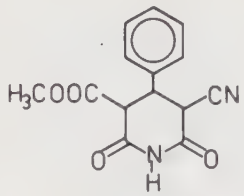
Analyse: $C_{12}H_{11}N_3O$ (213,2)

Ber.: C 67,59 H 5,20 N 19,70

Gef.: C 67,57 H 5,06 N 19,79

IR (KBr): 3450 - 2860 (NH, CH), 2180 (CN), 1690 (C=O), 1655 (NH), 1615 (C=C)

3-Cyano-5-ethoxicarbonyl-4-phenyl-piperidin-2,6-dion 69



69

2,2 g (0,01 Mol) Benzylidenmalonsäuredimethylester und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden unter Rühren in Methanol zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe einer Spatelspitze Natriummethylat läßt man noch 10 Minuten weitersieden und hydrolysiert die abgekühlte Reaktionslösung dann vorsichtig bei pH 3 mit Eis. Anschließend wird mit Ether versetzt, ausgeschüttelt und über Calciumchlorid getrocknet. Die Etherphase wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Aus der Lösung kristallisieren im Kühlschrank farblose Kristalle aus.

Ausbeute: 1,2 g (44 % d.Th.)

Schmp.: 215 - 16° C (Methanol)

Analyse: $C_{14}H_{12}N_2O_4$ (272,3) $M^+ = 272$ (MS)

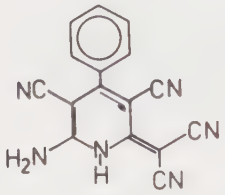
Ber.: C 61,76 H 4,41 N 10,29

Gef.: C 61,56 H 4,04 N 10,38

IR (KBr): 3200 - 2840 (NH, CH), 2250 (CN), 1725 (C=O), 1690 (C=O)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 3,43 (s, 3 H), 4,0 - 5,0 (m, 3 H), 7,38 (s, 5 H), 11,80 (s, 1 H)

6-Amino-3,5-dicyano-2-dicyanomethyliden-4-phenyl-1,2-dihydropyridin 70



70

Analog der Darstellung von 69 werden äquimolare Mengen Benzylidenmalonsäuredimethylester und Malonsäuredinitril in Methanol unter Methylatkatalyse umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 90 Minuten. Bei der anschließenden sauren Hydrolyse erhält man gelbe Kristalle.

Ausbeute: 0,5 g (54 % d.Th.)

Schmp.: über 350° C (Methanol)

Analyse: $C_{16}H_8N_6$ (284,3) M^+ = 284 (MS)

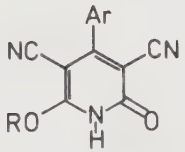
Ber.: C 67,60 H 2,84 N 29,56

Gef.: C 67,01 H 2,70 N 28,91

IR (KBr): 3360 - 3200 (NH), 2180 - 2220 (CN), 1640 (C=C)

^{1}H-NMR (D_6-DMSO): 6,72 (s, 3 H), 7,45 (s, 5 H)

3,5-Dicyano-6-ethoxi -4-phenyl-pyridin-2-on 74a



74

Ar = C_6H_5 R = C_2H_5

2,0 g (0,01 Mol) Benzylidencyanessigsäureethylester und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril werden 45 Minuten in einer 5%igen Natriummethylatlösung unter Rückfluß und Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 gebracht und vorsichtig mit Eis hydrolysiert. Anschließend wird Ether zugesetzt, die Etherphase über Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g (45 % d.Th.)

Schmp.: 220 - 22° C (Eisessig)

Analyse: $C_{15}H_{11}N_3O_2$ (265,3) M^+ = 265 (MS)

Ber.: C 67,91 H 4,18 N 15,84

Gef.: C 67,75 H 4,03 N 16,01

IR (KBr): 3300 - 2700 (OH), 2240 (CN), 2220 (CN), 1560

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 1,40 (t, 3 H), 4,50 (q, 2 H), 7,63 (s, 5 H), 11,0 (s, 1 H)

^{13}C-NMR (Aceton-d_6): 167,34 (C-2), 166,79 (C-6), 162,91 (C-4), 134,67 (Ar), 131,34 (Ar-p), 129,53 (Ar-o), 129,37 (Ar-m), 114,48 (CN), 114,32 (CN), 90,14 (C-3), 88,88 (C-5), 65,42 ($-CH_2-$), 14,44 ($-CH_3$)

3,5-Dicyano-6-methoxi -4-p-methoxiphenyl-pyridin-2-on 74b

Ar = p-CH_3O-C_6H_4

R = CH_3

Analog der Darstellung von 74a werden 2,2 g (0,01 Mol) p-Methoxibenzylidencyanessigsäuremethylester und 0,7 g (0,01 Mol) Malonsäuredinitril in Methanol umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 90 Minuten.

Ausbeute: 1,1 g (39 % d.Th.)

Schmp.: 216 - 18° C (Eisessig)

Analyse: $C_{15}H_{11}N_3O_3$ (281,3) M^+ = 281 (MS)

Ber.: C 64,05 H 3,94 N 14,94

Gef.: C 62,98 H 3,95 N 14,64

IR (KBr): 3300 - 2700 (OH), 2230 (CN), 2220 (CN), 1580

^{1}H-NMR (Aceton-d_6): 3,88 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 7,02 und 7,18 (AB, 2 H, J = 10 Hz), 7,48 und 7,65 (AB, 2 H, J = 10 Hz), 10,13 (s, 1 H)

Literaturverzeichnis

1) L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. 218, 121 (1883)
J. Prakt. Chem. (2) 35, 413 (1887)

2) A. Michael, J. Prakt. Chem. (2) 35, 349 (1887)
J. Prakt. Chem. (2) 43, 390 (1891)

3) E.D. Bergmann, D. Ginsburg und R. Pappo, in Organic Reactions Vol. 10, John Wiley u. sons, Inc., New York 1959, S 179f

4) H. Auterhoff, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 7. Auflage, wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1974 S. 364

5) H.R. Christen, Grundlagen der organischen Chemie, 2. Auflage, Verlag Sauerländer-Diesterweg-Salle, Frankfurt 1972

6) H.C.O. Becker, U. Fratz, G. Klose und K. Heller, J. Prakt. Chem. (2) 301, 142 (1965)

7) U. Ebner, Inaugural-Diss. Marburg 1976

8) H.-H. Otto, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 463 (1973)

9) H.-H. Otto, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 367 (1974

10) H.-H. Otto, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 423 (1974)

11) H.-H. Otto, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 445 (1974)

12) A.R. Surrey, W.G. Liebb und R.M. Gessler, J. Am. Chem. Soc. 80, 3469 (1958)

13) G. Ehrhardt und H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Band 1, Verlag Chemie, Weinheim 1972 S. 278

14) W.S. Rapson und R.G. Shuttleworth, J. Chem. Soc. (London) 1940, 636

15) E.P. Kohler, Am. Chem. J. 46, 474 (1911)

16) E.P. Kohler, A. Graustein und D.R. Merril, J. Am. Chem. Soc. 44, 2536 (1922)

17) E.P. Souther und B.L. Souther, J. Am. Chem. Soc. 44, 2903 (1922)

18) A.K. Fateen und M.M. Ali, Egypt. J. Chem. 1972, 15(4), 329; C.A. 80, 108438 (1974)

19) B.A. Arbuzov, A.V. Fuzhenkova und G.A. Tudrii, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1976/10, 2369-71 Chem. Infom. 7712-265

20) E.C. Taylor und A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles, Adv. Org. Chem. Vol. 7, 1970

21) M.T. Bogert und F.W. Hand, J. Am. Chem. Soc. 24, 1031 (1902)

22) C. Barat, J. Indian Chem. Soc. 7, 321 (1930), ibid. 8, 699 (1931)

23) U. Basu, J. Indian Chem. Soc. 8, 119 (1931)

24) Z.A. Bimika, M.B. Andaburskaya, Yu.E. Pelcher und G. Ya. Dubur, Khim. Geterosikl. Soedin 1975 (8), 1108; Chem. Inform. 1975, 49-289

25) A. Sammour, A. Rouf, M. Elkasaby und M. Hassan, J. Prakt. Chem. 315, 1175 (1973)

26) S. Rajappa und R. Sreenivasan, Indian J. Chem. 9, 761 (1971)

27) S. Rajappa, B.G. Advani und R. Sreenivasan, Indian J. Chem. 12, 4 (1974)

28) H. Christol, M. Mousseron und R. Salle, Bul. Soc. Chim. 1958, 556

29) D.K. Banerjee, T.R. Kasturi und G. Govindan, Indian J. Chem. 148, 312 (1976)

30) H. Stetter in Houben-Weil, Methoden der org. Chemie, Band VII/2a, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1973, S. 13

31) Methodicum chimicum, Herausgeber F. Korte, Band 5, Thieme, Stuttgart 1975, S. 340

32) vgl. 5

33) I. Deutsch und K. Deutsch, Tetrahedron Lett. 1966, 1849

34) U. Basu, J. Indian Chem. Soc. 7, 815 (1930); C.A. 25, 1528 (1931)

35) R.M. Acheson, J. Chem. Soc. (London) 1952, 3415
U. Basu, J. Indian Chem. Soc. 12, 299 (1935); C.A. 29, 6878 (1935)

36) H.K. Sen-Gupta, J. Chem. Soc. (London) 107, 1347 (1915)

37) A.H. Tracy und R.C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 63 (1941)

38) U. Basu, J. Indian Chem. Soc. 8, 319 (1931); C.A. 26, 458 (1932)

39) U. Basu und B. Banerjee, Liebigs Ann. Chem. 516 243 (1936)

40) M. Wahren, Z. Chem. 9, 241 (1969)

41) L.G. Duguette und F. Johnson, Tetrahedron 23, 4517 (1967)

42) V.I. Shvedov, M.V. Mezentseva, L.B. Altukhova und A.N. Grinev, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1974 (3), 380; Chem. Inform 1974, 28-272

43) H. Junek, Monatsh. Chem. 94, 192 (1963)

44) J.P. Schäfer, J.J. Bloomfield in Organic Reactions Vol. 15, Ed. A.C. Cope John Wiley and sons, New York, 1967, S. 28

45) H. Junek, Synthesis 8, 560 (1977)

46) V.D.N. Sastry und T.R. Seshadri, Proc. Indian Acad. Sci. A 16, 29 (1942); C.A. 37, 880 (1943)

47) H. Junek und H. Sterk, Monatsh. Chem. 98, 144 (1967)

48) S. Matsumura, Bull. Chem. Soc. Jap. 34, 995 (1961) vgl. auch H. Junek, Monatsh. Chem. 101, 1208 (1970)

49) E. Profft und K. Stühmer, Arch. Pharm. (Weinheim), 300, 1 (1967)

50) H. Junek und F. Frosch, Z. Naturforsch., 26b, 1124 (1971)

51) H. Junek und B. Wolny, Monatsh. Chem. 107, 999 (1976)

52) C. Mannich, F. Borkowsky und Wan Ho Lin, Arch. Pharm. (Weinheim), 275, 54 (1937)

53) H. Hellmann und G. Opitz, α-Aminoalkylierung, Verlag Chemie Weinheim, 1960, S. 246

54) M. Mühlstädt und H.J. Gensrich, J. prakt. Chem. (4) 34, 139 (1966)

55) H.J. Roth und M. Haupt, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 241 (1975)

56) F. Eiden und K. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 573 (1977)

57) W.Forth, D. Henschler und W. Rummel, Pharmakologie und Toxikologie, B.I.-Wissenschaftsverlag Mannheim, 1. Auflage 1975, S. 427

58) L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. 238, 137 (1887)

59) W. Cocker und D.G. Turner, J. Chem. Soc. (London), 1940, 57

60) R. Anker und A.H. Cook, J. Chem. Soc. (London), 1944, 489

61) G.W. Sawdey, M.K. Ruoff und P.W. Vittum, J. Am. Chem. Soc. 72, 4947 (1950)

62) H. Amal und L. Capuano, Pharma Acta. Helv. 26, 379 (1951)

63) G. Desimoni, A. Gamba, P.P. Rigetti und T. Gianfranco, Gazz. Chim. Ital. 102, 491 (1972)

64) J. Feeney, G.A. Pauwels und P.J.S. Pauwels, J. Chem. Soc. (London) C, 1970, 1842

65) S. Patai und Z. Rappoport, J. Chem. Soc. (London), 1962, 3777

66) R.H. Wiley, in A. Wiesberger, The chemistry of heterocyclic Compounds, Bd. 20, S. 7, 19 Interscience Publ., New York 1964

67) B. Lachowicz, Monatsh. Chem. 17, 357 (1896)

68) G. Westöö, Acta Chem. Scand. 11, 1359 (1957)

69) A. Sammour, J. Prakt. Chem. (2) 314, 612 (1972)

70) W. Hänsel, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1680

71) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Thieme, Stuttgart 1973, S. 240f

72) W. Nagai und Y. Hirata, J. Org. Chem. 39, 3735 (1974)

73) B.A. Porai-Koshits und I. Ya. Kvitko, Zh. Obshch. Khim. 32, 4050 (1962); C.A. 58, 13934 (1963)

74) Yu.N. Koshelev, I.Ya. Kvitko und L.S. Efros, Zh. org. Khim. 8, 1750, (1972)

75) A. Kreutzberger und E. Kreutzberger,
Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 836 (1974)

76) L.N. Kurkovskaya, N.N. Shapetko, E.D. Samartseva,
Yu.N. Koshelev, E.M. Sofina und I.Ya. Kvitko,
Zh. Org. Khim. 11, (8), 1734 (1975);
C.A. 83, 193 166d (1975)

77) G.H. Keyes, R.H. Sprague, R.H. van Dyke, E. van Lare,
G. van Zandt, F.L. White, H.W. Cressmann und S.G. Dent,
J. Am. Chem. Soc. 73, 5332 (1951)

78) M. Ridi, Gazz. Chim. Ital. 83, 36 (1953)

79) M. Ridi und S. Checci, Gazz. Chim. Ital. 83, 36 (1953)

80) H. Zenno, J. Pharm. Soc. Japan 73, 1063 (1953);
C.A. 48, 8543i (1954)

81) B. Dains, H.R. O'Brien und C.L. Johnson,
J. Am. Chem. Soc. 38, 1510 (1916)

82) S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. 574, 106 (1951)

83) B. Schied, J. Prakt. Chem. (2) 157, 203 (1941)

84) G. Losco, Gazz. Chim. Ital. 69, 658 (1939)

85) M. Ridi und P. Papini, Gazz. Chim. Ital. 78, 3 (1948)

86) K. Ziegler und W. Sauermilch, Ber. Deut. Chem. Ges. 63,
1851 (1930)

87) A. Kreutzberger und E. Kreutzberger,
Tetrahedron 31, 93 (1975)

88) G. Losco, Gazz. Chim. Ital. 67, 553 (1937)

89) V. Ionescu und V.N. Georgescu, Bull. Soc. Chim. Fr.
41, 881 (1927)

72) L. Dalgaard, L. Jensen, S.O. Lawesson, Tetrahedron 30, 93 (1974)

73) L. Jensen, L. Dalgaard, S.O. Lawesson, Tetrahedron 30 2413 (1974)

74) D. Laduree, J. Lebaud, P. Rioult, J. Vialle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 449

75) a N.V. Philips Gloeilampenfabrieken, Pat. Neth. Appl. 71.01.259,8 '72, C.A. 77, 152151e (1972)
b R.W. Addor, S. Kantor, Ger. Offen. 2,305,517,8 '72, C.A. 79, 115553f (1973)
c R.V. Timmons, L.S. Wittenbrook, U.S. Pat. 3,755,363, C.A. 79, 115559n (1973)
d S.A. Greenfield, U.S. Pat. 3,772,331,11 8 73, C.A. 80, 47969q (1974)
e K. Taminaka, H. Kurono, S. Mine, A. Hirano, H. Tanaka, Ger. Offen. 2,316,921 10 '73 , C.A. 80, 13935x (1974)

76) D. Laduree, P. Rioult, J. Vialle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 638

74) D. Laduree, J. Lebeaud, J. Vialle, Bull. Soc. Chi. Fr. 1976, 449

78) Z. Reyes. R.M. Silverstein, J. Am. Chem. Soc. 80, 6367 (1958)

79) F. Duus, Tetrahedron 28, 5923 (1972), 30, 3752 (1974)

80) M. Saquet, A. Thuillier, Bull. Soc. Chim. Fr.1976, 2841

81) F. Duus, P. Jakobsen, S.O. Lawesson, Tetrahedron 24, 5323 (1968)

82) A.J. Bridges, G.H. Witham, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1603 (1975)

83) s. 16), S. 110

84) R. Mayer, E. Schinke, P. Rosmus, S. Scheihauer, J. Prakt. Chem. 312, 767 (1970)

85) T. Curtius, P. Kraemer, J. Prakt. Chem. II 125, 323 (1930)

86) M. Regitz, Angew. Chem. 78, 684 (1966)

87) M. Regitz, Chem. Ber. 98, 1210 (1965)

88) M. Regitz, D. Stadler, Justus Liebigs Ann. Chem. 687, 214 (1965)

89) F. Klages, K. Bott, Chem. Ber. 97, 735 (1964)

90) A. Schönberg, E. Freese, K.-H. Borowski, Chem. Ber. 95, 3077 (1962)

91) F. Weygand, H.J. Bestmann, Angew. Chem. 72, 535 (1960)

91) C. Grudmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 536, 29 (1938)

93) C.N.R. Rao, Ultra-Violett and Visible Spektroskopie, Butterworths 1975, S. 100

94) Organikum, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975, S. 510

95) A.I. Vogel, Practical Organic Chemistry, Longmans 1962, S. 345

96) W. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 231 (1967)

97) S. Hünig, E. Benzig, K. Hübner, Chem. Ber. 94, 486 (1960)

98) B.B. Millward, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1960, 26

99) E. Campaigne, J. Org. Chem. 28, 623 (1963)

100a) E. Campaigne, S.W. Schneller, Sythesis 11, 705 (1976)

100b) E. Campaigne, J. Heterocycl. Chem. 8, 65 (1971)

101) L. Nystrom, J. Am. Chem. Soc. 77, 2544 (1955)

102) H. Brown. S. Rao, J. Am. Chem. Soc. 82, 681 (1960)

103) F. Gould, G. Johnson, A. Ferris, J. Org. Chem. 25, 1658 (1960)

104) s. 95), S. 721

105) R. Hill, D.A. Cullison, J. Am. Chem. Soc. 95, 2923 (1973)

106) U.Pindur, Dissertation, Marburg 1974, S. 144

107) Th. Clerc, E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1970, S. 75

108) B. Unterhalt, Privatmitteilung

Lebenslauf

24.7.1949	geboren als Sohn von Werner Malcherek und seiner Ehefrau Wally, geb. Rakete, in Bremen
1956-1960	Besuch der Volksschule in Bremen-Blumenthal
1960-1968	Besuch des Gerhard-Rohlfs-Gymnasiums in Bremen-Vegesack
12.6.1968	Reifeprüfung
1968-1970	Pharmazeutisches Praktikum in der Aesculap-Apotheke in Bremen-Vegesack
17.9.1970	Pharmazeutische Vorprüfung in Bremen
WS 1970/71 - SS 1973	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
5.10.1973	Pharmazeutisches Staatsexamen
5.10.1973	Approbation als Apotheker
WS 1973/74	Fortgeschrittenen-Praktikum
28.12.1973	Heirat mit der Studentin Corinna Moeller
SS 1974	Beginn der vorliegenden Arbeit am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg unter Leitung von Herrn Professor Dr.Dr.h.c. H. Böhme
1.5.1976	wissenschaftlicher Angestellter

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren :

Böhme, Dehnicke, Dimroth, Ebel, Haake, Hartke, Kating, List, Nultsch, Otto, Schiff, Schmitz, Seitz, Siess, Stuke, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn.